



Université
de Toulouse

THÈSE

En vue de l'obtention du

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

Délivré par l'Université Toulouse III - Paul Sabatier

Discipline ou spécialité : Radiophysique et Imagerie Médicale

Présentée et soutenue par *Olivier Querbes*

Le 17 septembre 2009

Titre : *Mesure de l'épaisseur corticale en IRM*

Application au diagnostic précoce individuel de la maladie d'Alzheimer et à la notion de réserve cognitive

JURY

<i>Jean-François DARTIGUES</i>	<i>Rapporteur</i>	<i>PU/PH à l'Université de Bordeaux II</i>
<i>Lotfi SENHADJI</i>	<i>Rapporteur</i>	<i>Professeur à l'Université de Rennes I</i>
<i>Isabelle BERRY</i>	<i>Examineur</i>	<i>PU/PH à l'Université de Toulouse III</i>
<i>Jean-François DEMONET</i>	<i>Examineur</i>	<i>Directeur de recherche Inserm U825 - Toulouse</i>
<i>Bruno DUBOIS</i>	<i>Examineur</i>	<i>PU/PH à l'Université de Paris VI</i>
<i>Florent AUBRY</i>	<i>Directeur</i>	<i>Chargé de recherche Inserm U825 – Toulouse</i>
<i>Pierre CELSIS</i>	<i>Directeur</i>	<i>Directeur de recherche Inserm U825 – Toulouse</i>
<i>Jean-Claude FORT</i>	<i>Directeur</i>	<i>Professeur à l'Université de Paris V</i>

Ecole doctorale : *GEET*

Unité de recherche : *INSERM U825*

Directeur(s) de Thèse : *Florent Aubry - Pierre CELSIS – Jean-claude FORT*

Doctorat de l'Université de Toulouse
délivré par l'Université Toulouse III - Paul Sabatier

Discipline : Radiophysique et Imagerie Médicale

Par

Olivier QUERBES

**MESURE DE L'ÉPAISSEUR CORTICALE EN IRM
APPLICATION AU DIAGNOSTIC PRÉCOCE
INDIVIDUEL DE LA MALADIE D'ALZHEIMER ET A
LA NOTION DE RÉSERVE COGNITIVE**

Soutenue publiquement le 17 septembre 2009 devant la commission d'examen :

Jean-François DARTIGUES	Rapporteur	PU/PH à l'Université de Bordeaux II
Lotfi SENHADJI	Rapporteur	Professeur à l'Université de Rennes I
Isabelle BERRY	Examineur	PU/PH à l'Université de Toulouse III
Jean-François DEMONET	Examineur	Directeur de recherche Inserm U825 - Toulouse
Bruno DUBOIS	Examineur	PU/PH à l'Université de Paris VI
Florent AUBRY	Directeur	Chargé de recherche Inserm U825 - Toulouse
Pierre CELSIS	Directeur	Directeur de recherche Inserm U825 - Toulouse
Jean-Claude FORT	Directeur	Professeur à l'Université de Paris V

**Doctorat de l'Université de Toulouse délivré par
l'Université Toulouse III - Paul Sabatier**

Table des matières

Introduction	5
Partie 1. Etat de l'Art	5
Chapitre 1. Rappels sur la maladie d'Alzheimer	7
A. Caractérisation histopathologique	7
B. MA et atrophie cérébrale	11
C. Diagnostic actuel de la MA	12
D. Mild Cognitive Impairment	13
E. Vers un diagnostic précoce	14
Chapitre 2. Techniques de mesure de l'atrophie cérébrale	17
A. Méthodes transversales	17
B. Méthodes longitudinales	51
Chapitre 3. Discussion sur les méthodes existantes	67
Partie 2. Mesure de l'épaisseur corticale et indice individuel d'atrophie	71
Chapitre 1. Préambule	73
Chapitre 2. Méthode	75
A. Schéma général	75
B. Résolution de l'équation de Laplace	80
C. Calcul de l'épaisseur corticale	82
D. Représentation des informations	85
E. Validation de la méthode	89
Chapitre 3. Index d'atrophie individuel : le Normalized Thickness Index	91
A. Schéma général	91
B. Calcul générique du NTI	93
C. Choix des zones	95
Chapitre 4. Discussion	97
Partie 3. Application au diagnostic précoce de la maladie d'Alzheimer	103
Chapitre 1. Schéma général	105
Chapitre 2. Résultats préliminaires	107
A. Population	107
B. Epaisseurs locales	111

Chapitre 3. Normalized Thickness Index.....	117
A. Rappel.....	117
B. Choix des zones	117
C. Validation globale.....	118
D. Valeur prédictive	119
E. Le critère NTI	121
Chapitre 4. Influence de la réserve cognitive	125
A. Hypothèse de la réserve cognitive	125
B. Réserve cognitive et atrophie sous-jacente	125
C. Réserve cognitive et horizon de conversion	127
D. Réserve cognitive et critère NTI	129
Chapitre 5. Discussion.....	133
Partie 4.Applications diverses.....	139
Chapitre 1. Etude longitudinale de la population ADNI	141
A. Sous population d'étude	141
B. Analyse statistique	142
C. Résultats.....	142
D. Discussion.....	148
Chapitre 2. Etude préliminaire de la dyslexie	150
A. Population	150
B. Méthode.....	150
C. Résultats.....	152
D. Discussion.....	155
Chapitre 3. Etude préliminaire de la maladie de Parkinson	159
A. Population	159
B. Méthode.....	159
C. Résultats.....	160
D. Discussion.....	162
Conclusion	167
Annexes.....	182
Annexe 1. Outil de simulation d'atrophie	183
Annexe 2. Validation de la méthode de calcul de l'épaisseur corticale en utilisant des atrophies simulées	189
Annexe 3. Etude de l'effet de l'âge sur l'épaisseur corticale	192

Abréviations

ADNI	Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative
Am	Amygdale
ANOVA	ANalysis Of VAriance
AUC	Area Under the ROC Curve
BSI	Brain Shift Integral
CDR	Clinical Dementia Rate
DNF	Dégénérescence neurofibrillaire
EC	Epaisseur Corticale
Hc	Hippocampe
Iche	Inhibiteur de la cholinestérase
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
LCR	Liquide Céphalo Rachidien
MA	Maladie d'Alzheimer
MANCOVA	Multiple ANalysis Of VAriance
MCI	Mild Cognitive Impairment
MCIa	Mild Cognitive Impairment de type amnésique
MCIs	Mild Cognitive Impairment stable
MCIp	Mild Cognitive Impairment progressif
MMSE	Mini Mental State Examination
MNI	Montreal Neurological Institute
MP	Maladie de Parkinson
NINCDS ADRDA	National Institute of Neurological Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association
NTI	Normalized Thickness Index
OASIS	Open Access Series of Imaging Studies
ROC	Receiver Operating Curve
SC	Sujet Contrôle
SIENA	Structural Image Evaluation, using Normalisation, of Atrophy

SPM

Statistical Parametric Map

TBM

Tensor Based Morphometry

VBM

Voxel Based Morphometry

Introduction

La **maladie d'Alzheimer** (MA) ne se présente plus: son impact sociétal, tant humain qu'économique, en fait un des fléaux de notre société actuelle. En 2005, 860 000 personnes étaient atteintes par cette maladie neurodégénérative en France. Selon les prévisions, ils seront 1,2 million en 2020, 2,1 millions en 2040¹.

Cette maladie se caractérise par une diminution progressive des capacités cognitives et évolue souvent vers une perte complète d'autonomie, ce qui la rend difficilement tolérable, pour le malade ainsi que pour ses proches. Cette perte progressive d'autonomie implique d'autre part que les malades devront le plus souvent être pris en charge par une institution spécialisée. Cette prise en charge est très coûteuse pour la famille et pour l'Etat, dont la part est chiffrée à 9,9 milliards d'euros en 2004². Force est de constater qu'il faut désormais agir, tant pour améliorer la prise en charge de la MA que pour apaiser les souffrances humaines qu'elle inflige. Pour cela, un vaste plan politique a été mis en place de manière à apporter des améliorations à tous les niveaux (recherche, institutions, accompagnement des malades et de leur famille). En ce qui concerne la recherche, les recommandations d'un rapport parlementaire de 2005 concernant la MA (Gallez, 2005) mettaient en première position le **diagnostic précoce** de la maladie. En effet, la prise en charge, notamment thérapeutique, aurait d'autant plus d'impact sur le ralentissement de la maladie que celle-ci serait détectée tôt.

Le diagnostic certain de la MA ne peut s'effectuer que par examen histologique; celui-ci, pour des raisons éthiques, ne peut évidemment pas être effectué du vivant du patient. Le seul diagnostic possible en pratique clinique est un diagnostic probable, et se base sur les critères du National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Strokes – Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA) (McKhann *et al.*, 1984). Le rapport précédemment cité précisait que, si la fiabilité de ces critères ne souffre aucun doute pour les phases légères à avancées de la maladie, il n'en est pas de même pour les phases les plus précoces de la maladie. En effet, les principaux symptômes de la maladie permettant actuellement son diagnostic selon ces critères sont neuropsychologiques, mais

¹ <http://www.senat.fr/questions/base/2006/qSEQ060924436.html>

² http://www.vivagora.org/IMG/pdf/fiche_repere4.pdf

ils peuvent se confondre, dans les premiers stades de la maladie, avec ceux observés normalement chez les personnes âgées, ce qui rend le diagnostic précoce difficile. Pour mieux aborder le problème, les études récentes se sont focalisées sur une classe clinique appelée Mild Cognitive Impairment (MCI) (Petersen *et al.*, 1999). Cette classe est définie comme un stade transitionnel entre vieillissement normal et démence, et regroupe en particulier les sujets souffrants de troubles isolés de la mémoire suffisamment légers pour ne pas entraver leurs activités quotidiennes : les MCI à prédominance mnésique ou MCla. Ces sujets présentent un risque plus élevé de développer par la suite une MA, et leur suivi permettrait de mieux appréhender la phase préclinique de la maladie. Cependant, à ce jour, aucun marqueur cognitif précis permettant de prédire une évolution future vers la MA n'a été identifié, c'est pourquoi la recherche se tourne désormais vers d'autres méthodes de diagnostic.

La neuroimagerie anatomique par IRM, grâce à la mesure de l'atrophie cérébrale, apparaît comme un outil d'avenir pour la détection précoce de la MA. En effet, de nombreuses études de groupes ont montré que la mesure de l'atrophie cérébrale mesurée en IRM permettait de caractériser la MA. Plus encore, elle serait un marqueur potentiel d'évolution depuis le stade MCI vers une MA. Malheureusement, elle présente encore certains points critiques, notamment au niveau méthodologique : en effet, la question de l'application clinique des outils de mesure de l'atrophie n'a été pour l'instant que peu abordée, ces outils ont souvent été développés dans l'optique d'études de groupes et restent encore inadaptés à l'application clinique. Or, pour pouvoir satisfaire les besoins du clinicien, ils doivent être capables dans un premier temps de détecter précisément une atrophie pour un patient donné, autrement dit de pouvoir la localiser et la quantifier, et, dans un deuxième temps, de pouvoir la détecter le plus tôt possible, ce qui implique une très haute précision de mesure. D'autre part, outre la précision et la robustesse, le clinicien attend de ces outils qu'ils soient aussi automatiques que possible, et assez rapides pour fournir des résultats dans un délai acceptable en clinique.

Le travail présenté dans cet ouvrage a pour but de proposer une solution à ce besoin.

Dans la Partie 1, nous ferons un bref rappel sur la maladie d'Alzheimer, et nous passerons en revue les diverses méthodes qui ont été proposées ces dernières années pour mesurer l'atrophie cérébrale en IRM, ainsi que les principaux résultats dans ce domaine.

Dans la Partie 2, nous présenterons une méthode originale de mesure de l'atrophie, basée sur la mesure de l'épaisseur corticale. Nous décrirons les algorithmes utilisés pour mesurer l'épaisseur corticale, et expliquerons comment les mesures d'épaisseur corticale sont utilisées pour constituer un indice individuel d'atrophie, définissable pour toute pathologie neurologique ayant une signature anatomique (i.e. un profil spatial d'atrophie relativement constant d'un patient à l'autre).

La Partie 3 traitera de l'apport de notre méthode au diagnostic précoce de la maladie d'Alzheimer. Nous décrirons tout d'abord les profils d'atrophie que nous avons mesurés chez des sujets à un stade précoce de la MA. Nous détaillerons le calcul de l'indice individuel d'atrophie adapté à la maladie d'Alzheimer et en présenterons les performances quant au diagnostic précoce.

Enfin, la Partie 4 exposera l'application de notre méthodologie à d'autres pathologies. Nous présenterons des résultats préliminaires sur la dyslexie et la maladie de Parkinson et montrerons qu'il est envisageable de mettre au point un indice individuel d'atrophie pour ces deux pathologies.

Partie 1. Etat de l'Art

Chapitre 1. Rappels sur la maladie d’Alzheimer

Le travail effectué au cours de la thèse porte principalement sur l’application pratique des méthodes de mesure d’atrophie par IRM à la maladie d’Alzheimer (MA). Au préalable, quelques rappels sur cette maladie semblent nécessaires. Nous décrirons dans un premier temps les caractéristiques histopathologiques de la maladie. Nous verrons alors comment la MA entraîne une atrophie cérébrale. Nous présenterons enfin les techniques actuelles utilisées pour diagnostiquer la maladie, ainsi que quelques pistes intéressantes pour tenter d’anticiper ce diagnostic.

A. Caractérisation histopathologique

Au niveau histopathologique, la MA peut être caractérisée par deux phénomènes :

- **L’amyloïdogénèse :**

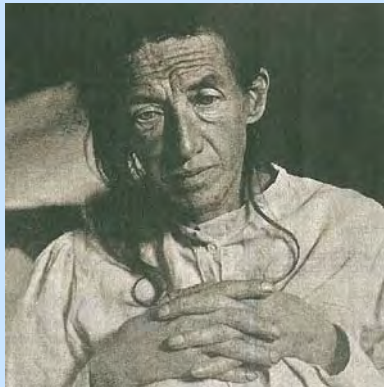
On observe, chez les patients MA, la formation dans l’espace extracellulaire de *plaques amyloïdes*. Celles-ci sont constituées de faisceaux de filaments de 6 à 9 nanomètres. Le constituant de base de ces filaments est un polypeptide, que l’on dénomme par polypeptide A β . On retrouve d’autres composants mineurs dans les filaments, notamment l’apolipoprotéine E, dont la formation est codée sur le chromosome 19. Notons que le gène codant pour cette protéine possède plusieurs allèles (allèles 2, 3 et 4), et il a été montré que l’allèle 4 est un facteur de risque pour la MA (Saunders *et al.*, 1993). A l’inverse, l’allèle 2 est un facteur protecteur contre la MA.

- **La dégénérescence neurofibrillaire (DNF) :**

Alors que l’amyloïdogénèse se situe dans l’espace extracellulaire, la dégénérescence neurofibrillaire se retrouve dans le cytoplasme des neurones. Elle est caractérisée par l’accumulation, dans le corps intracellulaire, de protéines tau anormales. Ces dernières, en condition normale, contrôlent la polymérisation des microtubules. Au cours de la MA, on

observe une hyperphosphorylation de ces protéines, qui entraîne la dépolymérisation des microtubules, la DNF, puis la mort du neurone.

La répartition cérébrale de la DNF n'est pas diffuse. Elle suit, au cours de la maladie, une évolution bien précise et qui fut décrite par Braak et Braak (Braak *et al.*, 1991) (Figure 1-1).



Le premier cas de maladie d'Alzheimer a été décrit par le Dr. Alois Alzheimer, alors psychiatre à l'hôpital de Francfort. Sa patiente, Auguste D. (photo), est admise à l'hôpital de Francfort à l'âge de 48 ans. Elle présentait une symptomatologie variée associant une dégradation progressive de ses facultés cognitives : des difficultés de mémoire et de compréhension, allant jusqu'à l'aphasie, de désorientation, des comportements incohérents et imprévisibles, des hallucinations, de la confusion mentale et une inaptitude psychosociale. Le Dr. Alzheimer suivit le cas de cette patiente jusqu'à sa mort en 1906, et examina après autopsie les caractéristiques neuropathologiques de cette maladie. Il mit alors en évidence les deux types de lésions cérébrales caractéristiques de la maladie à qui il donnera son nom : la dégénérescence neurofibrillaire et les amas anormaux de fibrilles dans les neurones.

Cette évolution suit 6 étapes. Au cours de la première, les premières accumulations de protéines tau se rencontrent dans le cortex entorhinal. Au cours des étapes 2 et 3, ces accumulations de protéines gagnent l'hippocampe et commencent à engendrer la DNF. Au cours de ces 3 premiers stades, on n'observe encore que peu de conséquences au niveau des capacités cognitives, même si les DNF se sont déjà amplement traduites en mort neuronale. Au cours de l'étape 4, on commence à rencontrer des DNF dans le néocortex, alors que leurs conséquences au niveau du cortex entorhinal et de l'hippocampe s'aggravent. 70% des patients à l'étape 4 seront diagnostiqués comme déments. Au cours des étapes 5 et 6, les DNF continuent à s'étendre dans le néocortex et à provoquer des morts neuronales. Les séquelles cognitives sont très importantes, et les patients qui ont atteint l'étape 6 souffrent de démence sévère. On observe donc, lors de la progression de la maladie, que l'extension spatiale de la DNF suit un schéma

spatial bien déterminé (cf Figure 1-1).

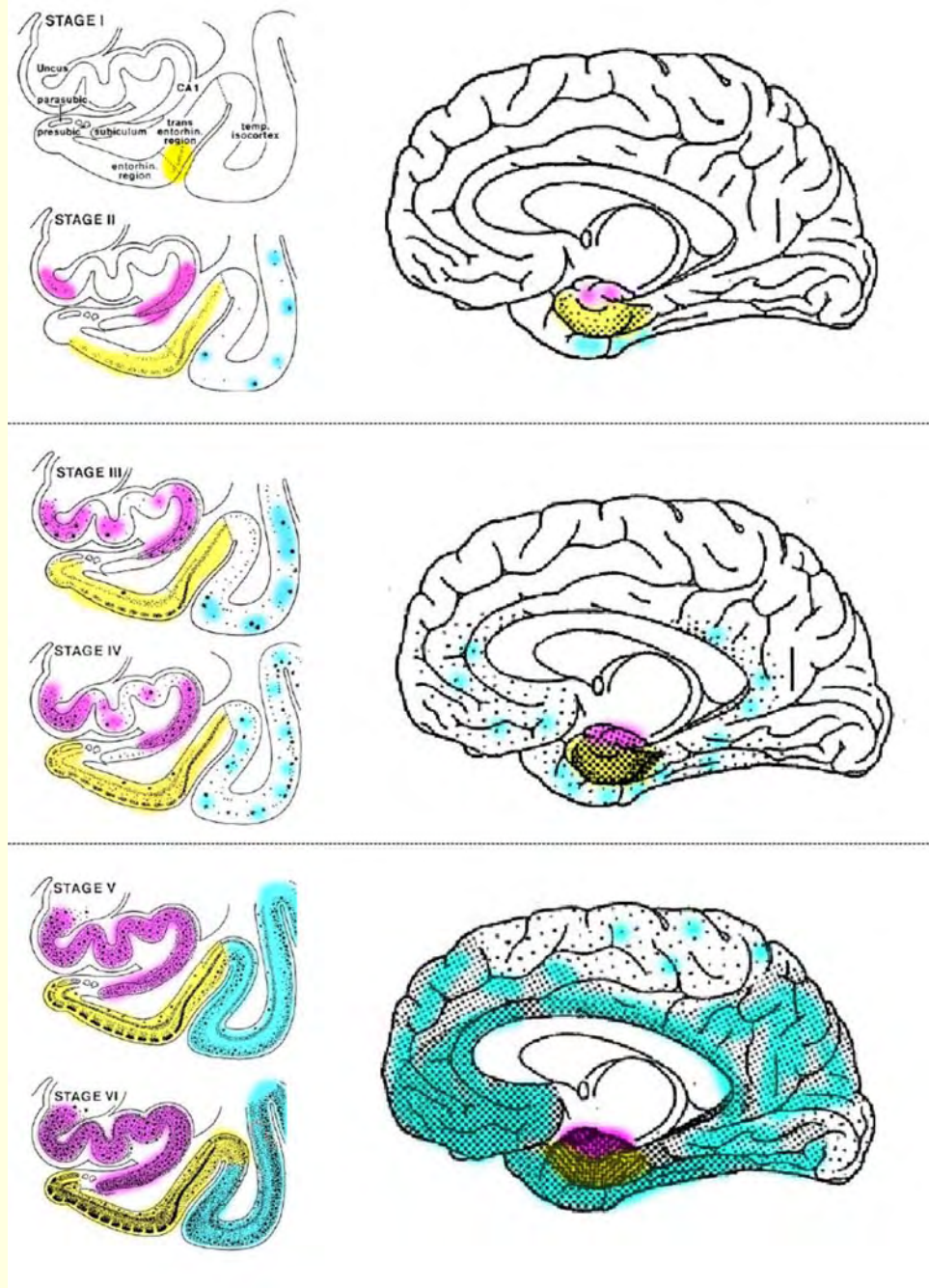


Figure 1-1 Stages pathologiques de la MA (D'après (Braak et al., 1991))

Lors des étapes I et II, des DNF se sont formées dans les régions transentorhinales et hippocampiques et ont commencé à engendrer des morts neuronales. Les atteintes cognitives ne sont, pour l'instant, que très faibles.

Lors des étapes III et IV, les morts neuronales s'amplifient dans les régions transentorhinales et hippocampiques, et ont commencé à s'étendre au néocortex (zones en bleu sur la partie droite de la figure).

10% des sujets à l'étape III seront diagnostiqués comme démentes, contre 70% de ceux à l'étape IV.

A l'étape V, les morts neuronales engendrées par les DNF sont très importantes et donnent lieu à des déficits cognitifs sévères. 80% des sujets au stade V seront diagnostiqués comme déments.

A l'étape VI, tous les patients présenteront une démence sévère.

Les processus d'amyloïdogénèse et de dégénérescence neurofibrillaire entraînent irrémédiablement la mort neuronale. Il a d'autre part été prouvé (Grignon *et al.*, 1998) qu'il y avait une corrélation entre densité de DNF et perte neuronale. Cette perte neuronale se traduit, au niveau macroscopique, par une atrophie cérébrale, dont l'origine peut être expliquée de deux manières différentes. Le premier modèle est sans doute le plus intuitif : la perte neuronale entraîne une diminution locale du volume de tissu cérébral, ce qui a été vérifié post mortem sur des cerveaux de patients MA (Hubbard *et al.*, 1985). Le second modèle relie perte neuronale et diminution de l'épaisseur corticale (Mizutani, 1996). Le rétrécissement du ruban cortical est à mettre en relation avec l'organisation microscopique du cortex, constitué de six couches qui se distinguent par le type de neurones qui les composent. Les couches III et V constituent le substrat privilégié pour le développement des plaques amyloïdes et des DNF (Van Hoesen *et al.*, 2000); l'apparition de ces dernières entraîne alors une perte neuronale dans ces couches, et de ce fait une atrophie du cortex (**Figure 1-2**).

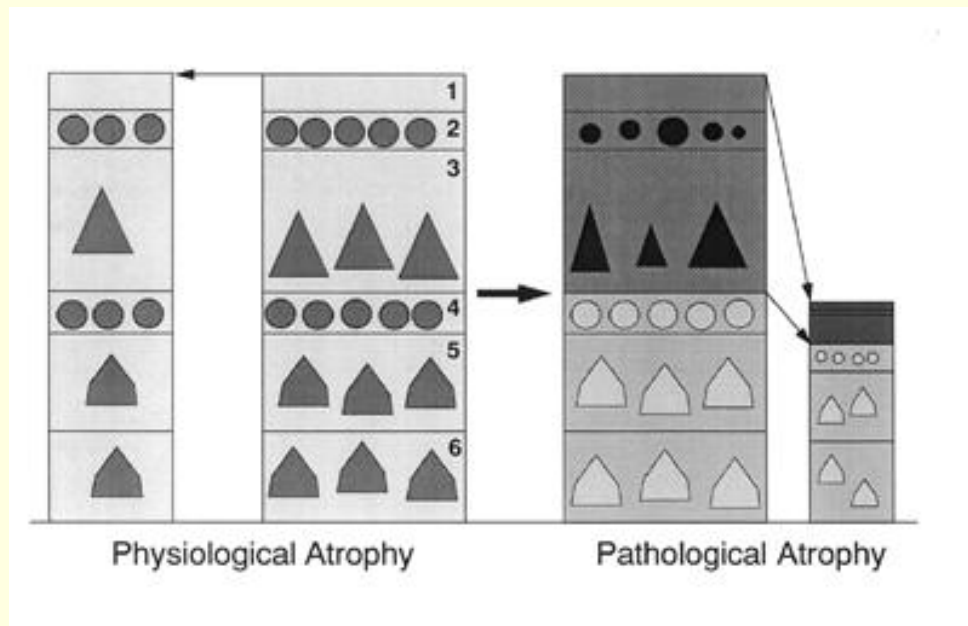


Figure 1-2 – Description microscopique de l'atrophie corticale (Mizutani, 1996)

Chaque rectangle représente une coupe du ruban cortical, les chiffres de 1 à 6 représentent les six couches corticales.

Les deux dessins de gauche représentent l'atrophie observée normalement chez le sujet sain, faisant évoluer le cortex du stade A vers le stade B : les neurones disparaissent par colonnes, ce qui se traduit par une diminution de l'aire corticale, tout en préservant l'épaisseur.

Les deux dessins de droite représentent l'atrophie chez le patient MA, faisant évoluer le cortex du stade C vers le stade D : il y a encore diminution de l'aire corticale, mais celle-ci est accompagnée par une perte neuronale dans chaque couche, ce qui entraîne une diminution de l'EC par effondrement.

B. MA et atrophie cérébrale

Comme nous l'avons vu précédemment, la MA entraîne une perte neuronale, dont la progression dans le cerveau a été précisément décrite au niveau anatomique. On a montré que l'**Imagerie par Résonance Magnétique (IRM)** anatomique était capable de déceler l'atrophie induite par la MA, notamment au niveau des premières structures cérébrales atteintes (cortex entorhinal, hippocampe) (Frisoni *et al.*, 1994; Juottonen *et al.*, 1999; Seab *et al.*, 1988). La mesure indirecte de l'atrophie grâce à l'imagerie IRM anatomique a été validée par l'anatomopathologie : Bobinski *et al.* (Bobinski *et al.*, 2000) ont montré qu'il y avait des corrélations très importantes entre les mesures de volume réalisées par IRM et celles

réellement observées sur les coupes de cerveau après autopsie ($r=0,97$ pour l'hippocampe, $r=0,95$ pour le subiculum et $r=0,89$ pour le gyrus parahippocampique).

La mesure indirecte d'atrophie cérébrale par IRM pourrait donc être un marqueur périphérique de la MA. Plus encore, il a été suggéré que l'atrophie cérébrale, qui reflète les nombreuses morts neuronales qui adviennent au cours de la maladie, pourrait être un meilleur marqueur de la pathologie que la mesure directe des DNF (Smith, 2002). En effet, il semblerait que le nombre de neurones morts excède de loin le nombre de ceux qui contiennent des DNF (Killiany *et al.*, 2002). Or, les déficits cognitifs sont plus liés à la perte de neurones qu'à la formation de DNF ou au dépôt de plaques amyloïdes. En mesurant l'atrophie cérébrale, on pourrait donc obtenir un meilleur reflet des déficits cognitifs qu'en utilisant des techniques de mesure directe des DNF, par ailleurs plus coûteuses et moins accessibles (Mueller *et al.*, 2006).

C. Diagnostic actuel de la MA

La perte neuronale entraîne une altération des fonctions cognitives. C'est sur cette altération que se fondent les critères du NINCDS – ADRDA (McKhann *et al.*, 1984), qui sont actuellement les critères standards pour le diagnostic clinique de la MA. Ils consistent en une batterie de tests neuropsychologiques visant à déceler et quantifier un éventuel déficit cognitif.

Comme nous l'avons évoqué précédemment, seul un examen histopathologique peut donner un **diagnostic certain** de la MA. Les critères du NINCDS-ADRDA, quant à eux, permettent de poser un **diagnostic probable** de la MA. Pour poser ce diagnostic, une démence doit être établie à l'aide de tests cliniques et neuropsychologiques. Le patient doit aussi présenter des déficits cognitifs dans au moins deux domaines cognitifs parmi les huit suivants : mémoire, langage, capacités de perception, attention, praxies, orientation, résolution de problèmes et activités quotidiennes. Les troubles doivent avoir débutés entre 40 et 90 ans, et toute autre maladie susceptible d'engendrer un syndrome démentiel doit d'autre part avoir été écartée.

Remarquons toutefois un point qui s'avèrera crucial pour la suite de notre étude : le lien entre perte neuronale et altération cognitive n'est pas aussi trivial que l'on pourrait le penser. En effet, ce lien est perturbé par un phénomène appelé **réserve cognitive** (Stern,

2002), qui désigne la capacité d'un cerveau à maintenir un fonctionnement normal malgré un certain nombre de déficits structurels. Nous voyons donc déjà une limite pour le diagnostic à base de tests neuropsychométriques, puisque ceux-ci ne peuvent pas révéler directement les altérations anatomiques sous-jacentes.

D. Mild Cognitive Impairment

Les critères du NINCDS-ADRDA sont sans conteste des outils fiables et précis pour poser un diagnostic probable de la MA (Blacker *et al.*, 1994). Malheureusement, ils ne permettent pas de diagnostiquer la maladie dans ses phases les plus précoces. Pour pallier ce problème, une nouvelle classe diagnostique a été introduite : le Mild Cognitive Impairment (MCI) (Petersen *et al.*, 1999). Cette classe regroupe les sujets présentant des déficits cognitifs dont l'intensité est trop faible pour qu'ils puissent être considérés comme déments (Figure 1-3). Elle constitue une classe à risque pour la MA : environ 12 à 15% de ces sujets évoluent vers une MA par an, ce qui représente un pourcentage environ 10 fois plus élevé que pour une population de sujets contrôles (SC) du même âge (Celsis, 2000). Cependant, tous les sujets n'évolueront pas forcément vers une MA : certains peuvent rester stables, d'autres peuvent éventuellement retourner à un stade normal.

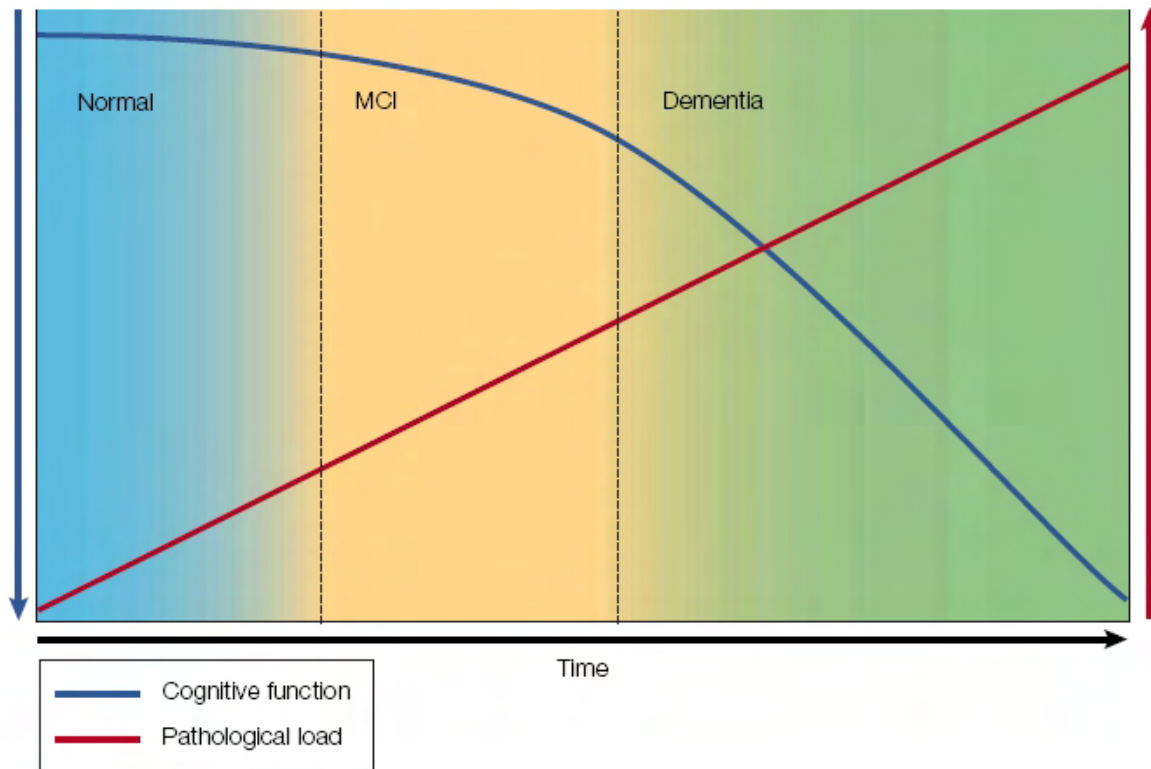


Figure 1-3 Représentation schématique de l'évolution depuis un stade sain vers la MA (d'après (Nestor *et al.*, 2004))

La courbe rouge représente la charge pathologique, autrement dit la position d'un sujet sur un continuum sain→MA. La courbe bleue représente les fonctions cognitives du sujet.

Le stade MCI est un stade pathologique intermédiaire entre le stade normal et la MA. Les fonctions cognitives sont alors légèrement altérées par rapport au stade normal, mais encore trop élevées pour que le sujet soit diagnostiqué comme dément.

E. Vers un diagnostic précoce

L'amélioration du diagnostic précoce passe par une focalisation sur la classe des sujets MCI. Cette classe est une classe à risque, et ne permet pas d'affirmer une future évolution vers la MA. Le problème du diagnostic précoce peut alors être reformulé : il devient désormais nécessaire de distinguer, parmi les MCI, ceux qui évolueront vers une MA (nous les désignerons par la suite par MCI progressifs ou **MCIp**) de ceux qui resteront a priori stables (nous les appellerons MCI stables ou **MCI**s).

De récentes études se sont intéressées à la prédiction d’une future évolution vers la MA pour des sujets MCI, en utilisant des tests neuropsychométriques (Sarazin *et al.*, 2007). Ces derniers souffrent malheureusement de nombreux défauts : leur reproductibilité intra-individuelle est modérée, et ils souffrent de l’effet de masquage de la réserve cognitive.

De ce fait, les recherches se sont de plus en plus tournées vers les biomarqueurs, qui ont montré des résultats encourageants pour le diagnostic précoce. Au rang de ces biomarqueurs, nous retrouvons l’imagerie fonctionnelle, l’imagerie métabolique, ainsi que l’imagerie anatomique, que nous avons évoquée précédemment. Ces biomarqueurs sont porteurs d’espoir pour le diagnostic précoce, tant et si bien qu’une initiative récente (Dubois *et al.*, 2007) a proposé de réviser les critères actuels de diagnostic de la MA de manière à y inclure les biomarqueurs.

La problématique actuelle est de savoir si les techniques d’imagerie modernes permettent d’obtenir des biomarqueurs capables d’améliorer le diagnostic précoce en pratique clinique. Cela suppose que la méthode soit capable de localiser et quantifier les atrophies au niveau individuel ; elle doit d’autre part être automatique, robuste et rapide pour fournir un résultat fiable dans un temps acceptable au clinicien (moins de 30 minutes).

L’objectif de notre étude sera de voir dans quelle mesure la mesure de l’atrophie cérébrale peut répondre à cette attente. Dans la suite de ce chapitre, nous ferons un tour d’horizon des diverses techniques actuelles de mesure d’atrophie, pour lesquelles nous donnerons à chaque fois les principaux résultats qu’elles ont pu amener. Nous ferons pour chacune de ces méthodes un critique en analysant dans quelle mesure la méthode en question répond aux besoins d’un outil d’aide au diagnostic clinique de la MA (aide apportée au diagnostic précoce au niveau individuel, rapidité, robustesse, automatisme). Nous ferons alors un bilan de ce tour d’horizon et essaierons de voir laquelle ou lesquelles de ces techniques se révèlent être les plus prometteuses.

Chapitre 2. Techniques de mesure de l'atrophie cérébrale

Nous ne présentons pas dans ce manuscrit l'ensemble des techniques de mesure de l'atrophie cérébrale par IRM, tant celles-ci sont nombreuses. Nous nous bornerons aux techniques les plus représentées dans la littérature et ayant fourni des résultats significatifs dans le domaine de la MA ces dernières années.

Les méthodes de mesure de l'atrophie par IRM peuvent dans un premier temps être groupées en deux classes. La première classe regroupe les méthodes transversales, à savoir celles qui mesurent l'atrophie d'un patient à partir d'une seule image IRM, soit visuellement, soit en la comparant à une ou plusieurs images de sujets témoins. La seconde regroupe les méthodes longitudinales, c'est-à-dire celles qui mesurent l'atrophie intrasujet en comparant deux (ou plusieurs) images d'un même sujet prises à deux instants différents, séparés typiquement de 6 ou 12 mois.

A. Méthodes transversales

1. Méthodes visuelles

a) Méthode

Pour évaluer l'atrophie cérébrale, la technique la plus simple consiste à l'évaluer visuellement. Pour cela, chaque radiologue utilise ses propres critères : l'évaluation relève alors de l'expertise.

Toutefois, Scheltens et al (Scheltens *et al.*, 1992) ont essayé de constituer un ensemble de critères objectifs communs d'appréciation de l'atrophie (Tableau 1-1) et ont mis au point une échelle visuelle, appelée « MTA score », pour mesurer l'atrophie du lobe temporal médial (qui est, rappelons-le, une des structures les plus précocement touchées par la maladie). Cette échelle comporte cinq niveaux allant de 0 (aucune atrophie) à 4 (atrophie sévère), et se base sur trois critères observés au niveau des structures temporales médiales

observées en coupe coronale: largeur de la fissure choroïde, largeur de la corne temporale et hauteur de la formation hippocampique (Tableau 1-1, Figure 1-4).

Score	Width of choroid fissure	Width of temporal horn	Height of hippocampal formation
0	N	N	N
1	↑	N	N
2	↑↑	↑	↓
3	↑↑↑	↑↑	↓↓
4	↑↑↑↑	↑↑↑	↓↓↓

↑ = increase, ↓ = decrease. N = normal.

Tableau 1-1 Critères pour l'évaluation du score MTA (d'après (Scheltens *et al.*, 1992))

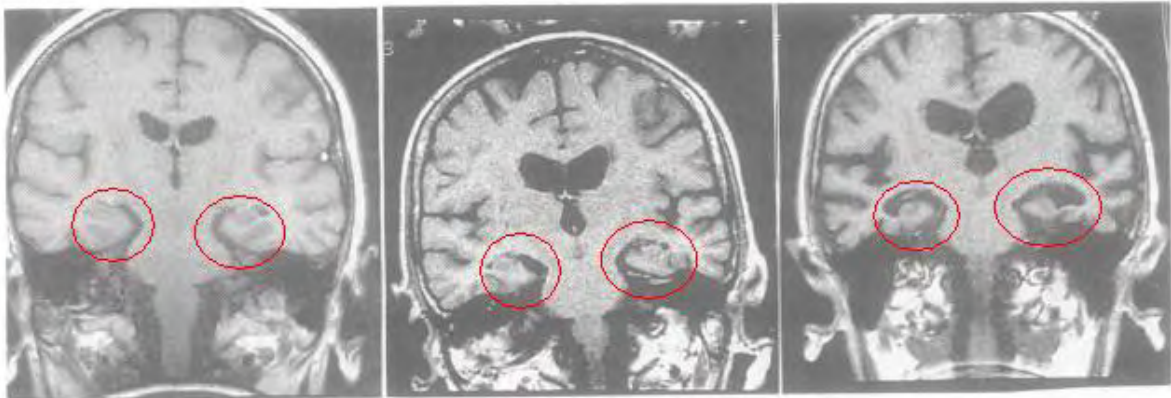


Figure 1-4 Illustration du score MTA

Trois coupes coronales sont représentées avec, encerclées de rouge, les zones du lobe temporal médial utilisées pour le calcul du score MTA. A gauche est représentée l'image d'un sujet sain ayant un score MTA de 0. Au centre, on trouve l'image d'un patient MA avec un score MTA de 2 et, à droite, celle pour un patient MA avec un score MTA de 4.

b) Résultats

Scheltens et al (Scheltens *et al.*, 1992) ont montré, sur 21 SC et 21 patients MA, que l'échelle qu'ils avaient mis au point permettait de séparer les SC des patients MA avec une sensibilité de 81% et une spécificité de 67%. De plus, le MTA score montrait une corrélation significative avec le Mini Mental State Examination (MMSE) (Folstein *et al.*, 1975) chez les patients MA.

Plus récemment, Korf et al (Korf *et al.*, 2004) ont étudié la capacité du MTA score à prédire l'évolution future vers une MA chez les MCI. Pour cela, ils ont inclus dans leur étude 75 sujets MCI, pour qui ils ont mesuré le MTA score. (Notons que le MTA score utilisé était sensiblement différent de celui décrit dans la publication initiale (Scheltens *et al.*, 1992). En

Les anatomistes du début du siècle dernier ont identifié un homologue de l'hippocampe des mammifères dans tous les vertébrés jusqu'au plus primitif d'entre eux, le cyclostome, bien qu'il ne garde pas la même structure dans ces différents organismes. Son rôle varie également selon les espèces, mais il est généralement impliqué dans les processus de mémorisation tels que la mémoire spatiale chez le rat, la mémoire olfactive chez les reptiles ou sémantique chez l'être humain.³

effet, 2 MTA score ont été mesurés par patient, un sur le lobe temporal médial droit, l'autre sur le gauche. Le MTA score final était calculé par la somme de ces deux scores intermédiaires.) Ils ont ensuite suivi ces sujets sur 34 mois ; parmi ces sujets, 37 ont évolué vers une

MA avant la fin de l'étude. Les auteurs ont alors mesuré la capacité du MTA score à discriminer les sujets qui sont restés stables (MCIs) de ceux qui ont évolué vers la MA (MCIp) (Figure 1-5). Au final, le MTA score a permis de distinguer ces deux groupes avec une sensibilité de 70% et une spécificité de 68%. Cette méthode ne fournit donc qu'une valeur prédictive modeste, entre autre parce qu'elle ne fournit qu'une mesure discrète sur 5 niveaux. D'ailleurs, les auteurs eux-mêmes reconnaissent que cette échelle entraîne un recouvrement non négligeable des scores entre MCIs et MCIp.

³ http://www.unige.ch/cyberdocuments/theses2000/ToniN/these_body.html

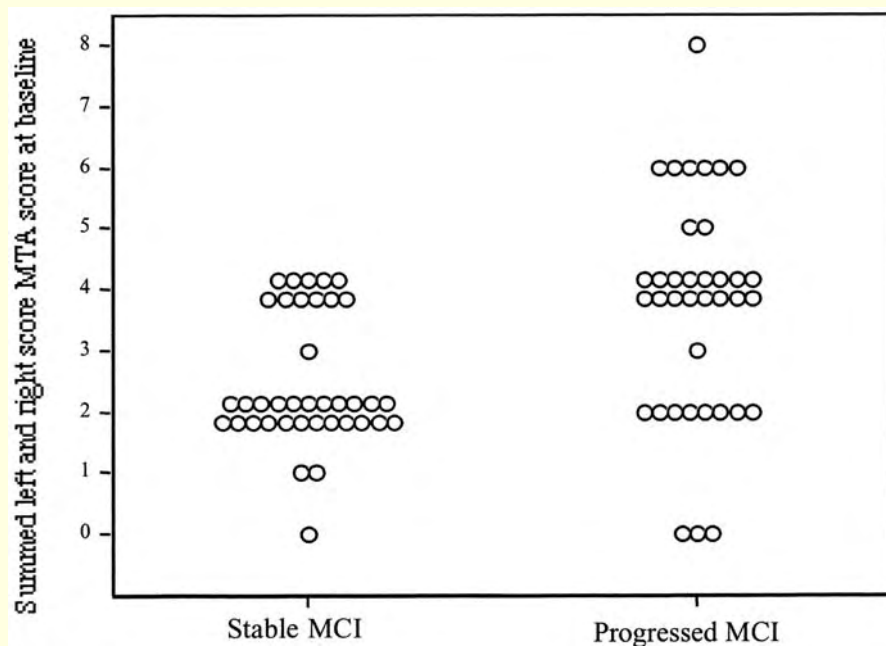


Figure 1-5 Score MTA et prédiction de la progression vers la MA (d’après (Korf *et al.*, 2004))

Un fort recoupement des scores peut être observé entre les deux groupes, ce qui compromet la capacité de prédiction à l’échelle individuelle.

c) Critique

Localisation de l’atrophie : Cette méthode ne s’intéresse qu’à la structure hippocampique, et ne détectera une atrophie que si elle est localisée à ce niveau. Elle ne permet donc pas une localisation de l’atrophie à proprement parler.

Quantification de l’atrophie : L’atrophie est quantifiée sur seulement 5 niveaux (10 niveaux si on calcule un MTA par côté et on les somme). Cela diminue la puissance de la méthode, comme nous pouvons le constater sur la Figure 1-5.

Diagnostic individuel : Les résultats de prédiction de l’évolution vers la MA ne sont pas concluants au niveau des groupes, il est donc difficilement envisageable d’appliquer la méthode au niveau individuel.

Automatisme : Cette méthode est entièrement basée sur la mesure de l’atrophie par le clinicien, et n’est donc pas automatique.

Robustesse : Du fait que cette méthode est basée sur l'appréciation du clinicien, elle est sujette à une grande variabilité entre utilisateurs.

Rapidité : L'examen visuel est relativement rapide.

Cette méthode n'est pas automatique et requiert une certaine expertise en neuroanatomie. Elle offre une quantification médiocre des atrophies et ne permet pas de les localiser. Elle ne répond a priori que très peu aux objectifs que nous avons fixés pour une méthode idéale.

2. Méthodes basées sur la mesure du volume

a) Volumes hippocampiques

i. Méthode

La MA débute du point de vue histopathologique dans les structures du lobe temporal médial (Braak *et al.*, 1991). Etant les plus précocement atteintes par les DNF et les plaques amyloïdes, ces structures doivent en théorie être les premières à s'atrophier. Partant de cette constatation, de nombreuses techniques ont été développées pour mesurer l'atrophie au niveau de ces structures, notamment au niveau de l'hippocampe et de l'amygdale. Bon nombre de ces techniques se basent sur des segmentations manuelles (par exemple (Hasboun *et al.*, 1996)), et ne sont donc ni rapides (environ 1h/image), ni automatiques. La segmentation de ces structures se base sur des connaissances fines de l'anatomie cérébrale et relève donc très souvent de l'expertise, ce qui rend son automatisation très difficile. Il est toutefois possible de formaliser en partie ces connaissances anatomiques de manière à créer des méthodes de segmentation semi-automatiques. Nous présentons ci-dessous une méthode semi automatique de segmentation de l'hippocampe et de l'amygdale (Chupin *et al.*, 2007).

Le processus de segmentation décrit par Chupin et al (Chupin *et al.*, 2007) se base sur un algorithme itératif de déformation compétitive entre deux objets, O_{Hc} (hippocampe) et O_{Am} (amygdale) sur un fond BG_{HcAm} .

Initialisation :

L'utilisateur définit deux régions d'intérêt, qui englobent l'hippocampe et l'amygdale à gauche (région1) et à droite (région 2). L'objectif de ces régions d'intérêt est de limiter les ressources en temps et en mémoire demandées par l'algorithme. L'utilisateur définit ensuite

a priori, de chaque côté, 2 graines, dans O_{Hc} et O_{Am} , qui vont jouer le rôle de point de départ pour la suite de l'algorithme.

Déformations alternées :

L'algorithme va faire grandir les régions O_{Hc} et O_{Am} , en considérant pour chacune d'elles les voxels constituant leurs limites entre elles (I_{HcAm}) et par rapport au fond de l'image, que l'on désigne par *voxels de front*. Cet algorithme est itératif, et s'arrête lorsque, pour chacun des deux objets, le nombre de voxels nouvellement inclus dans l'objet lors de l'itération est inférieur à 2% de sa surface, et ce pour trois itérations d'affilée. A chaque itération, on recherche parmi les voxels de front ceux qui sont susceptibles d'être reclassés soit dans Hc , soit dans Am , et on effectue la reclassification de manière à minimiser une fonction énergie.

Chaque itération est composée de deux étapes :

- *Bornes anatomiques et zones de vraisemblance* : En se basant sur la segmentation à l'itération précédente, 11 bornes neuroanatomiques sont recalculées, en utilisant des règles empiriques qui définissent des patterns caractéristiques pour chacune de ces bornes. L'ensemble de ces bornes va permettre de définir trois zones de voxels suivant leur vraisemblance vis-à-vis de la reclassification : deux zones de faible vraisemblance pour la reclassification dans Hc et Am , et une zone de forte vraisemblance pour la reclassification dans Hc (Figure 1-6).

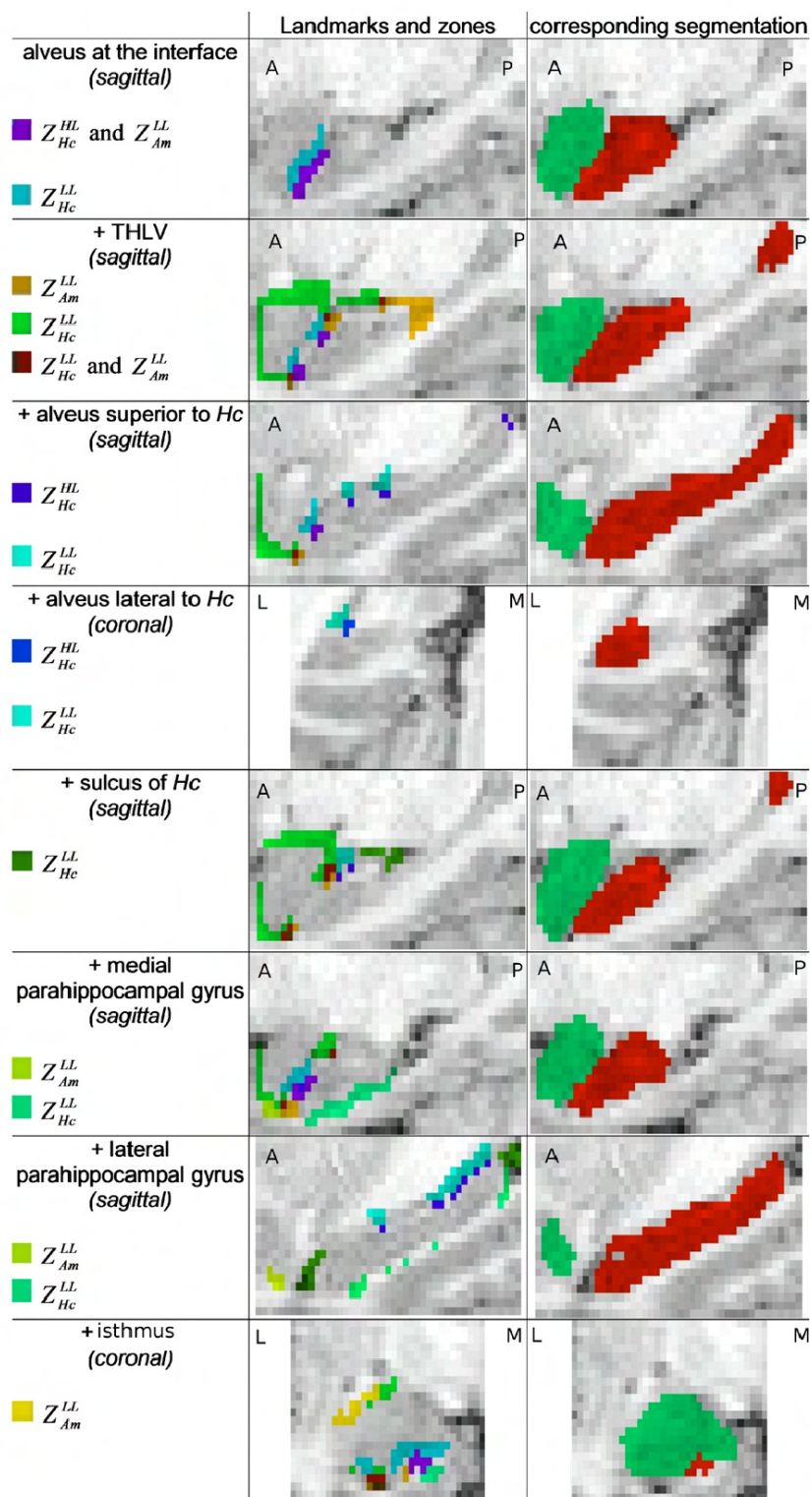


Figure 1-6 Bornes neuroanatomiques et zones de vraisemblance (d'après (Chupin *et al.*, 2007))

Les figures de gauche représentent les zones de vraisemblance après ajouts successifs des bornes anatomiques.

- *Reclassification* : La reclassification considère d’abord les voxels de front de Hc, ensuite ceux de Am. Elle se fait en minimisant un critère d’énergie dans la région d’intérêt (Chupin *et al.*, 2007). Un des termes composant cette énergie est pondéré en fonction de l’appartenance du voxel à une zone de forte ou de faible vraisemblance. La minimisation se fait en utilisant un algorithme ICM. En pratique, pour un voxel de front de Hc n’appartenant pas à I_{HcAm} , on calcule l’énergie E_1 dans la ROI dans le cas où on le reclasserait dans Hc, puis l’énergie E_2 si on le reclassait dans le fond de l’image. Si $E_1 < E_2$, on le classe dans Hc, sinon dans le fond de l’image. Pour un voxel de front de Hc appartenant à I_{HcAm} , on procède de même en considérant deux cas de reclassification : soit dans Hc, soit dans Am. Après reclassification de tous les voxels de front de Hc susceptibles d’être reclassés, on procède à la reclassification pour Am, où la procédure est similaire.

Chupin et al ont validé leur méthode en comparant leurs résultats de segmentation semi-automatique pour 16 SC et 8 patients MA à une segmentation manuelle des structures hippocampiques pour ces mêmes sujets. Le taux de recouvrement entre les deux segmentations était alors de l’ordre de 80%, avec une distance maximale entre les surfaces délimitantes de l’ordre de 5mm.

ii. Résultats

Colliot et al (Chupin *et al.*, 2007) ont appliqué la méthode de mesure des volumes hippocampiques présentée ci-dessus pour mesurer sa capacité à discriminer les trois groupes diagnostiques (SC, MCI, MA). Ils ont pour cela utilisé une population composée de trois groupes appariés en âge (17 SC, 17 sujets MCI et 17 patients MA). Pour chacun de ces sujets, le volume hippocampique a été mesuré à l’aide de la méthode décrite précédemment. Les volumes moyens des 3 groupes ont été trouvés comme significativement différents deux à deux. Les capacités de discrimination du volume hippocampique entre, respectivement, SC et sujets MCI, et SC et patients MA, ont alors été mesurées de la manière suivante : pour chacun des 3 groupes, un sous groupe (groupe d’apprentissage) d’effectif environ égal à 75% de l’effectif du groupe total a été choisi au hasard, et un volume hippocampique moyen a été calculé pour chacun des 3 sous groupes.

Les 25% des sujets restants (groupe test) ont alors été classés de la manière suivante : pour chacun de ces sujets, son volume hippocampique a été comparé aux moyennes des trois sous groupes, et le sujet a été classé dans le groupe diagnostique dont le volume hippocampique moyen était le plus proche. Cette opération a été répétée 5000 fois,

Vers 1950, les études d'un patient appelé H.M., de l'institut neurologique de Montréal, aboutirent à des observations intéressantes. Souffrant d'une grave épilepsie incurable, H.M. a subi à l'âge de 27 ans une ablation bilatérale des lobes temporaux. Les conséquences de cette ablation furent dramatiques : depuis lors, H.M. souffre d'une très sévère amnésie antérograde. Bien que ses capacités intellectuelles au-dessus de la moyenne ainsi que ses souvenirs antérieurs à l'intervention soient restés intacts, le patient souffre d'une incapacité à retenir de nouvelles informations. De plus, certaines tâches d'apprentissage sont elles aussi restées intactes, telles qu'apprendre à recopier un dessin en regardant sa main dans un miroir alors qu'il ne se souvient pas quand il a appris de tels gestes, ni même d'avoir passé ce test.⁴

toujours en choisissant au hasard les groupes d'apprentissage et les groupes test, et un taux moyen de classification correcte a alors été obtenu.

Les taux moyens de classification correcte étaient, respectivement, de 82% entre SC et patients MA et de 71% entre SC et sujets MCI. Les auteurs ont donc conclu que le volume hippocampique pourrait être un bon indice d'aide au diagnostic de la MA. Cependant, ces résultats restent à confirmer sur une population plus importante.

Notons que les sujets ont été suivis sur une période de 18 mois et que, au bout de cette période, 9 avaient développé une MA (MCIp). Une différence significative de volume hippocampique (mesurés à l'inclusion) a été trouvée entre les MCIs et les MCIp. Cependant, la population de MCIp était trop faible pour faire une étude de classification. D'autre part, leur âge moyen était supérieur de 5 ans à celui des MCIs. Ces résultats restent donc à confirmer.

iii. Critique

Localisation de l'atrophie : Tout comme la méthode visuelle, cette méthode se focalise sur les structures hippocampiques, et ne trouvera donc des atrophies qu'à ce niveau.

Quantification de l'atrophie : Contrairement à la méthode visuelle, cette méthode fournit des mesures de volume, ce qui rend la mesure de l'atrophie plus objective.

Diagnostic individuel : Aucun résultat de prédiction individuelle de l'évolution du stade MCla au stade MA n'a été présenté.

⁴ http://www.unige.ch/cyberdocuments/theses2000/ToniN/these_body.html

Automatisme : La méthode est semi-automatique, elle nécessite donc une intervention extérieure.

Robustesse : Le taux de recouvrement avec une segmentation manuelle n'est que de 80%.

Rapidité : La méthode est très rapide (environ 5 à 7 minutes par sujet).

Cette méthode est indéniablement avantageuse par rapport à celle de l'appréciation visuelle de l'atrophie, du fait qu'elle est quantitative et semi-automatique. L'étude de Colliot et al (Chupin *et al.*, 2007) a montré qu'elle donnait des résultats relativement satisfaisants.

Cependant, cette méthode nécessite l'intervention de l'utilisateur pour la phase d'initialisation. D'autre part, elle ne permet de mesurer que le volume hippocampique. Nous savons certes que cette structure est la première touchée par la MA, mais il semblerait intéressant de pouvoir s'intéresser à d'autres zones cérébrales. Enfin, elle n'a pas encore fait ses preuves au niveau individuel pour le diagnostic précoce.

b) Voxel Based Morphometry (VBM)

iv. Méthode

La méthode VBM, développée par Ashburner et al, fait partie du package SPM (Ashburner *et al.*, 2000).

L'objectif de VBM est de détecter des différences significatives au niveau de la substance grise entre deux groupes de sujets par des tests voxel à voxel.

VBM comprend quatre étapes : la normalisation des images sur le même espace stéréotaxique, suivie de la segmentation de ces images, puis du lissage des cartes de substance grise obtenues, et enfin l'application de tests statistiques paramétriques voxel à voxel.

Normalisation : Par nature, il existe une grande variabilité morphologique entre sujets. L'objectif de l'étape de normalisation est de ramener l'ensemble des volumes analysés à un espace anatomique standard (template). VBM utilise l'espace stéréotaxique proposé par l'International Consortium of Brain Mapping (ICBM) : le MNI. Ce volume a été obtenu après moyennage des IRM pondérées en T1 de 305 sujets (Evans *et al.*, 1993).

L'étape de normalisation doit donc corriger les différences morphologiques interindividuelles en respectant les différences de forme dues à d'éventuelles atrophies.

La première étape de la normalisation est un recalage rigide à 12 paramètres (3 translations, 3 rotations, 3 paramètres de zoom et 3 paramètres de perspective), visant à corriger globalement les différences de forme entre les images. L'estimation de ces 12 paramètres est faite par une méthode aux moindres carrés ; pour les paramètres de zoom et de perspective, un a priori bayésien est utilisé.

La deuxième étape est une étape de recalage non rigide, dont le but est de corriger les différences locales entre les images. On utilise une transformation de l'image de type Discrete Cosine Transform (DCT) 3D. Par un procédé itératif, les coefficients de la DCT sont ajustés de manière à ce que l'image considérée se recalc progressivement sur le volume standard. Nous noterons toutefois que l'objectif de cette étape n'est pas d'obtenir un recalage parfait, sinon il n'y aurait plus aucune différence entre les images. Ce recalage a seulement pour but de corriger les différences interindividuelles. Pour cela, SPM offre à l'utilisateur de limiter le nombre d'itérations de cette étape (de manière à ne pas obtenir un recalage parfait), mais il n'y a pas de règle générale permettant d'optimiser ce choix du nombre d'itérations.

Segmentation : L'étape de segmentation permet de classer chaque voxel dans une classe correspondant au tissu qu'il représente, et ceci en fonction de son niveau de gris. VBM définit quatre classes: « substance grise », « substance blanche », « liquide céphalorachidien », et enfin une classe regroupant les voxels n'appartenant à aucune des trois classes précédentes.

Filtrage : Un filtre gaussien est appliqué sur la carte de substance grise obtenue à l'étape précédente. La largeur à mi-hauteur de ce filtre peut être choisie par l'utilisateur ; il est cependant recommandé par les auteurs de choisir une largeur proche de la taille attendue de l'atrophie.

Ce filtrage sert notamment à augmenter le rapport signal/bruit de l'image. En outre, il permet d'approximer les autocorrélations spatiales entre voxels, inconnues a priori. En effet, la connaissance de ce paramètre est indispensable pour pouvoir effectuer la correction

pour les comparaisons multiples. En appliquant sur l’image un filtre gaussien, on peut alors utiliser la théorie des champs aléatoires gaussiens pour imposer cette donnée (Worsley *et al.*, 1996). Enfin, il permet de minimiser localement les erreurs de normalisation spatiale (Ashburner *et al.*, 2000).

Test statistique : Pour tester l’existence d’une différence de niveau de gris pour un voxel donné entre les deux groupes, on effectue un two sample t-test.

Pour mesurer l’atrophie pour un seul sujet donné par rapport à un groupe contrôle, VBM autorise que le second groupe ne contienne qu’un seul individu ; Ashburner *et al* utilisent comme test statistique :

$$t = \frac{\mu_1 - \mu_2}{\sqrt{\sigma^2 \left(\frac{1}{n_1} + 1 \right)}}$$

Le résultat de cette étape est alors une carte contenant, pour chaque voxel, la valeur de t. Ces valeurs sont ensuite converties en scores Z équivalents. L’utilisateur choisit un seuil de significativité, et chaque voxel présentant un score Z supérieur à cette valeur seuil est alors considéré comme significativement différent entre les deux groupes. L’utilisateur peut choisir de corriger le seuil de significativité pour tenir compte des comparaisons multiples, en utilisant la théorie des champs aléatoires gaussiens.

Graphiquement, les résultats sont présentés sous la forme d’une Statistical Parametric Map (SPM), qui présente les voxels comportant une différence significative en gris (Figure 1-7).

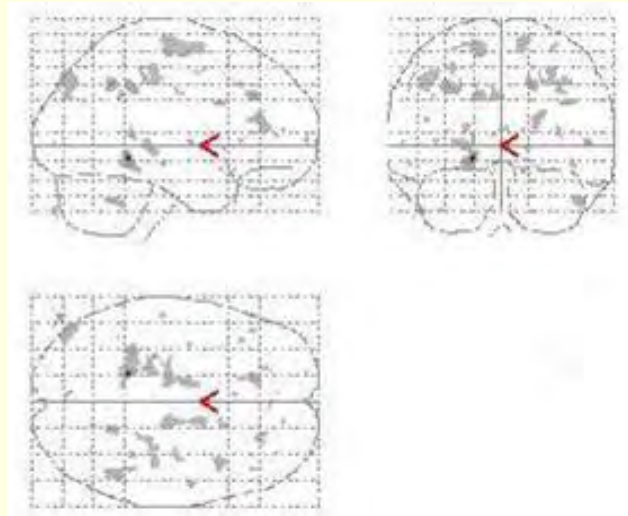
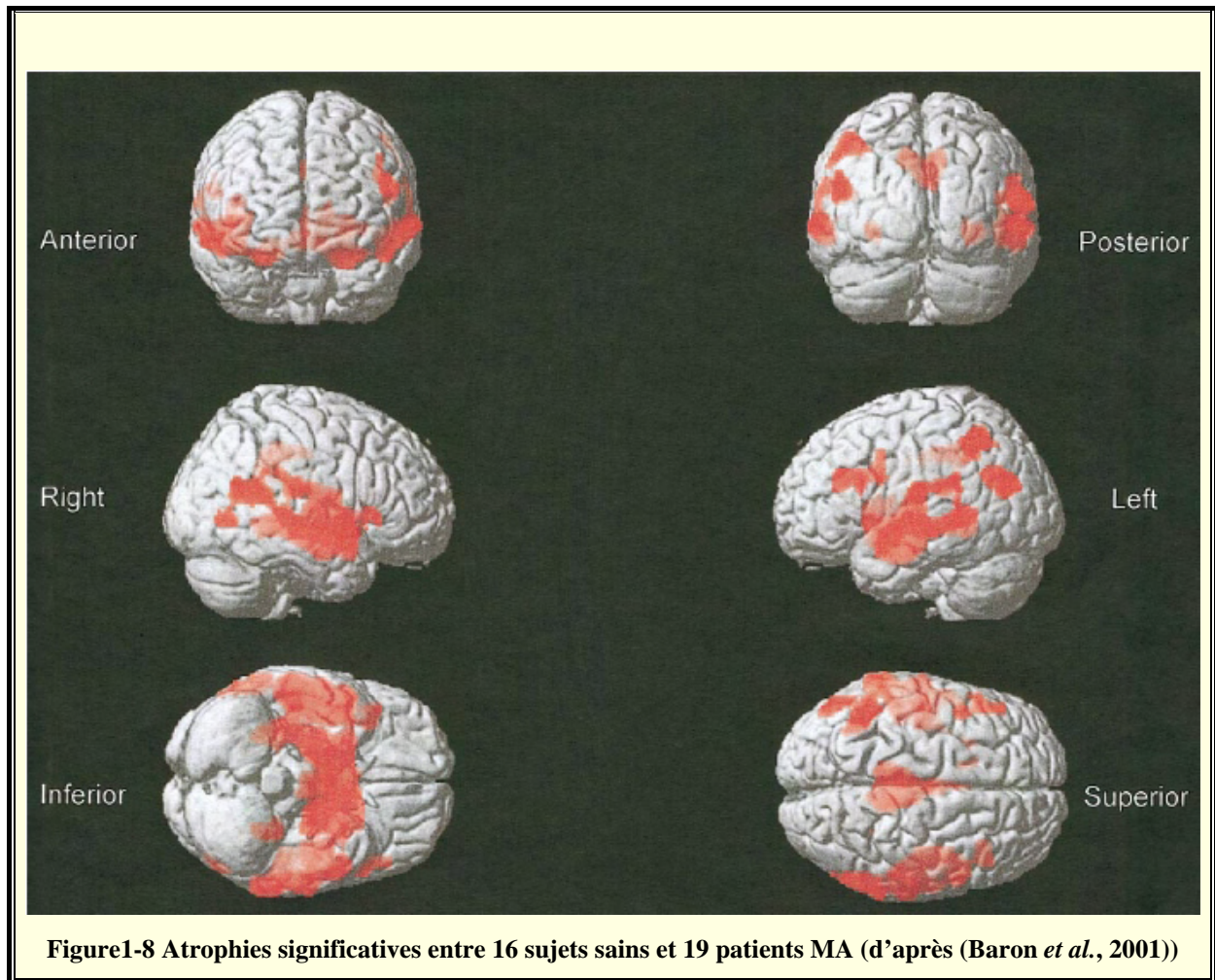


Figure 1-7 Statistical Parametric Map

Les zones grisées correspondent aux voxels pour lesquels une atrophie significative a été détectée.

v. Résultats

Baron et al (Baron *et al.*, 2001) se sont intéressés à la localisation des zones atrophiées chez les patients MA par rapport à des SC en utilisant VBM. Dans une étude comprenant 16 SC et 19 patients MA légers, les auteurs ont montré que les zones les plus atrophiées (c'est-à-dire les zones pour lesquelles les différences entre les deux groupes étaient les plus significatives) étaient les structures du lobe temporal médial (amygdales, hippocampes, cortex entorhinaux), ce qui est cohérent avec le modèle pathologique déjà décrit. Il est intéressant de noter que les auteurs ont aussi trouvé des différences très significatives dans les gyri cingulaires postérieurs, dans les precunei et dans les zones temporopariétales d'association (Figure1-8). Les atrophies étaient toutes bilatérales, avec cependant une légère prédominance gauche en ce qui concernait les zones temporopariétales.



Hämäläinen et al (Hamalainen *et al.*, 2007) ont étudié, par une analyse VBM, les différences entre MCIs et MCIp. Pour cela, les auteurs ont suivi 56 sujets MCI sur une durée moyenne de 37 mois. Au bout de cette période, 13 sujets avaient développé une MA. Les auteurs ont alors étudié les différences au niveau des images acquises au début de l'étude entre les 13 sujets ayant développé une MA (MCIp) et les 43 qui étaient restés stables (MCIs). Les résultats ont montré que les MCIp présentaient, par rapport aux MCIs, une atrophie significative au niveau des cortex temporopariétal et cingulaire postérieur gauches, des precunei, ainsi qu'une atrophie presque significative au niveau des hippocampes (Figure 1-9). Les zones atrophiées entre MCIs et MCIp sont à peu de choses près les mêmes que celles atrophiées entre SC et patients MA, comme nous l'avons vu dans l'étude précédente de Baron et al. Cette étude indique donc que l'atrophie cérébrale caractéristique de la MA est observable jusqu'à 37 mois avant l'apparition de signes cliniques de la maladie.

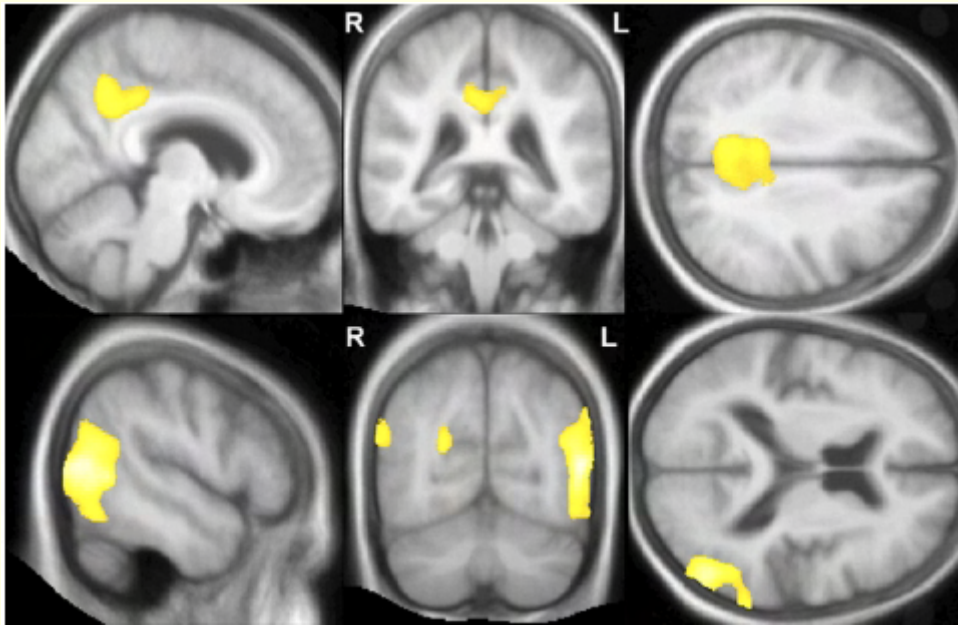


Figure 1-9 Différences entre MCIs et MCIp mesurées en VBM (d'après (Hamalainen *et al.*, 2007))

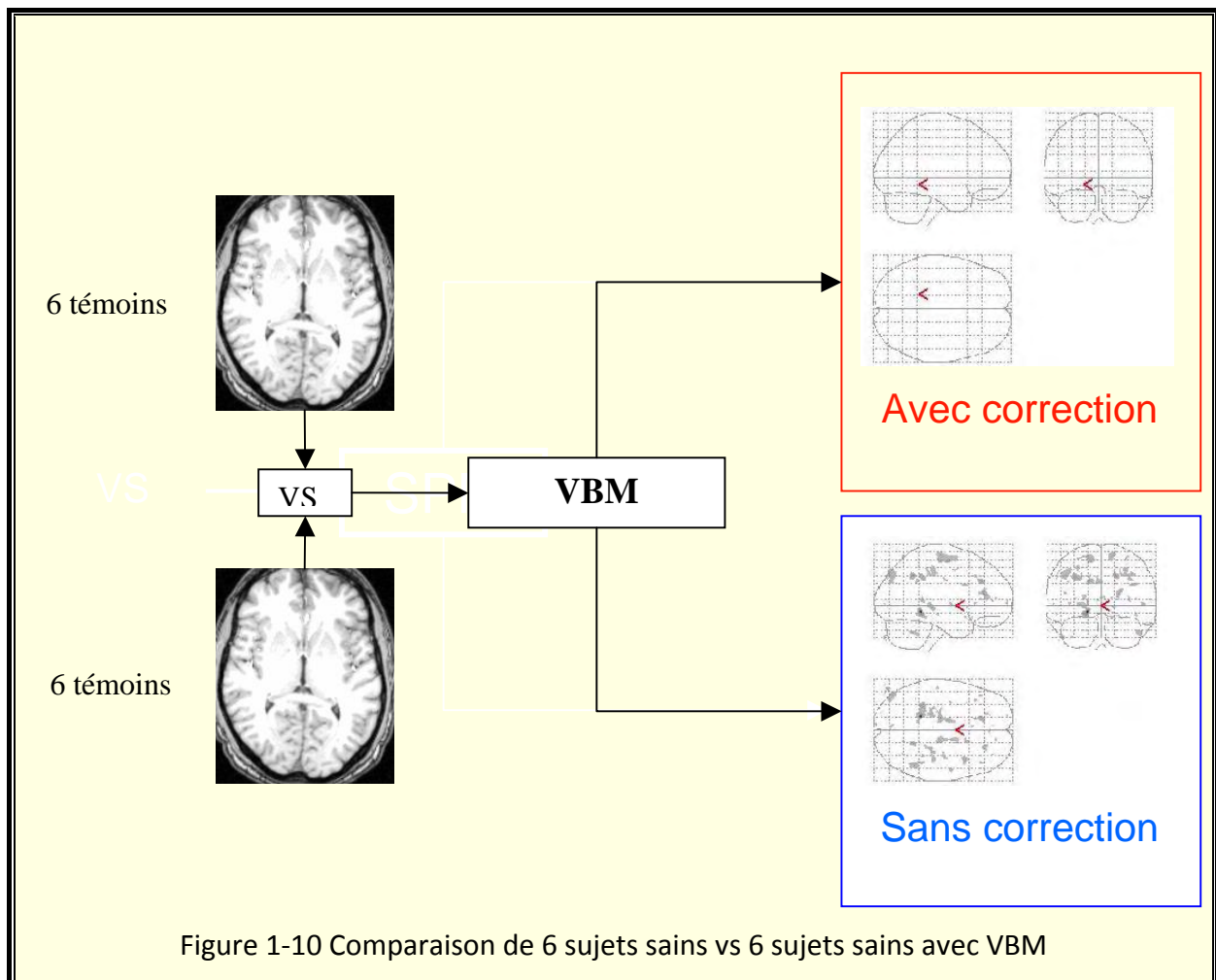
L'implication des zones occipitopariétales médiales (précunéus, cunéus, gyrus occipitopariétal) dans la MA a aussi été retrouvée par Kingkingnéhun et al (Kinkingnehun *et al.*, 2008). Ces derniers ont étudié l'évolution sur 3 ans de 23 patients atteints de MA, et les ont séparé en deux groupes : les fast decliners (perte de plus de 6 points au MMSE au cours de l'étude) et slow decliners (perte de moins de 6 points au MMSE). Ces deux groupes ne différaient pas, à la baseline, en termes de scores neuropsychométriques. Cependant, l'analyse en VBM de l'atrophie entre ces deux groupes a permis de révéler que, à la baseline, les fast decliners présentaient une atrophie significative au niveau des zones temporopariétales médiales. Les auteurs ont donc conclu qu'une atrophie de ces zones permettait de prédire un futur déclin cognitif chez les patients MA.

vi. Critique

VBM dispose de nombreux atouts. En effet, c'est une méthode en partie automatique et relativement rapide. Les résultats fournis sont assez facilement interprétables. Elle semble donner des résultats cohérents en terme de localisation d'atrophie : les résultats de la littérature sont cohérents avec les résultats de Braak et Braak (Braak *et al.*, 1991).

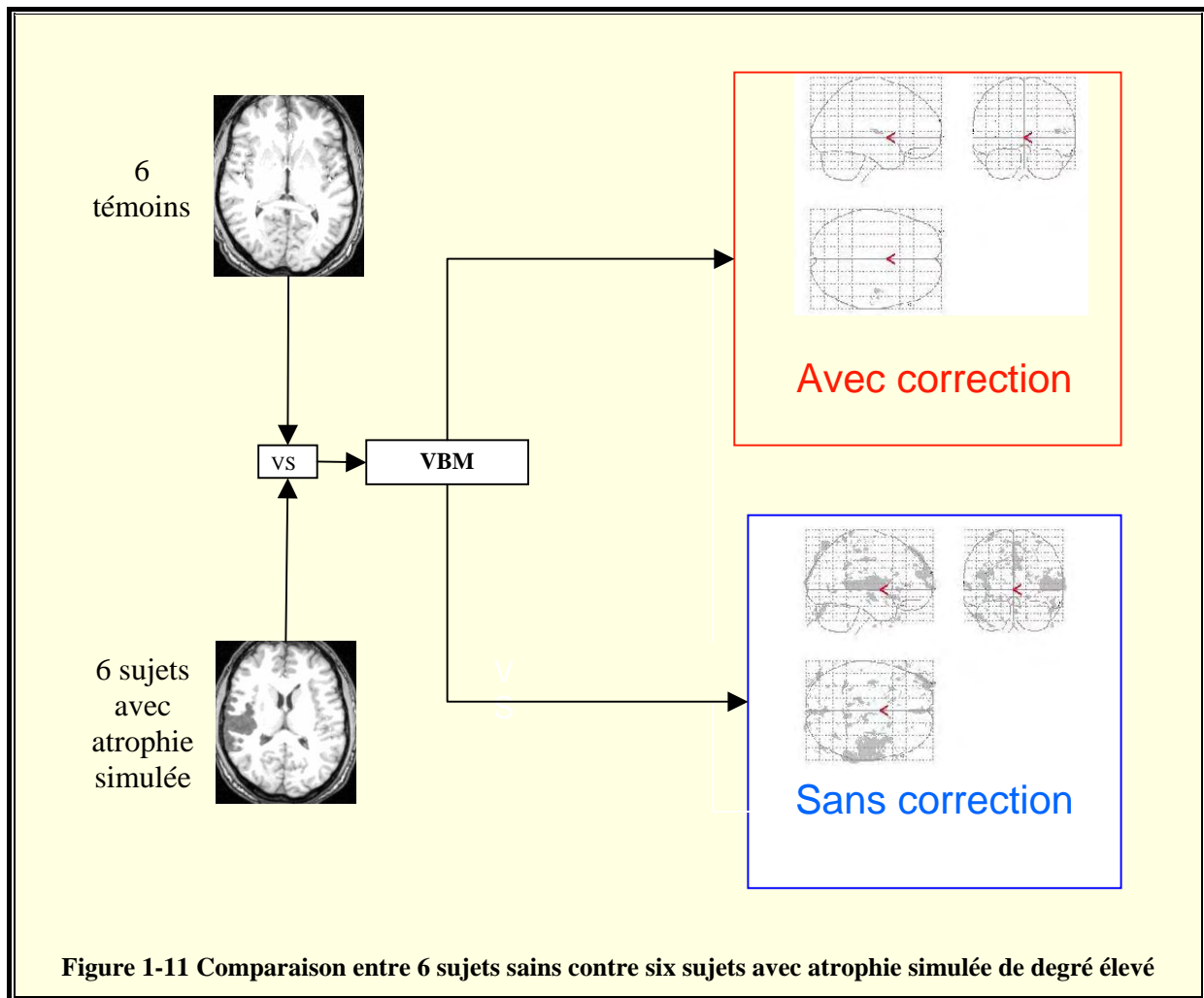
Elle souffre cependant de certains défauts. Son défaut principal vient du fait qu'elle n'est pas entièrement automatique et requiert l'intervention de l'utilisateur pour paramétrer son

fonctionnement : degré de recalage non linéaire, tests statistiques, ...Le paramétrage peut alors fortement influencer les résultats finaux. Un de ces paramètres est le degré de recalage non linéaire. Comme nous l'avons signalé plus haut, il n'existe aucune règle précisant le degré de recalage non linéaire qui doit être appliqué. Ce problème a été notamment abordé par Bookstein et al (Bookstein, 2001). Un autre paramétrage influençant les résultats concerne les tests statistiques (Querbes *et al.*, 2007). En utilisant des images réelles comportant des atrophies simulées, nous avons montré que des différences de paramétrage, notamment au niveau des tests statistiques avec l'utilisation ou non de la correction pour comparaisons multiples, conduisaient à des résultats différents au niveau de la localisation de l'atrophie. Nous avons pris les images IRM de 12 sujets sains et les avons séparées en 2 groupes de 6. Nous avons alors comparé les images des 2 groupes, une fois en utilisant la correction pour comparaison multiples, une fois en ne l'utilisant pas (Figure 1-10). Les sujets étant sains et ne différant pas par leur âge, nous nous attendions à ne pas trouver d'atrophie entre les deux groupes.



Comme le montre la figure 8, nous ne retrouvons pas d'atrophie entre les deux groupes lorsque la correction pour comparaisons multiples est utilisée, comme nous l'attendions. Par contre, lorsque nous ne corrigeons pas, de nombreux faux positifs apparaissent.

Nous avons mené une autre analyse en simulant sur le deuxième groupe de 6 sujets une atrophie importante dans la même région, en utilisant un outil de simulation d'atrophie que nous avons développé au préalable (Annexe 1). Nous nous attendions alors à retrouver cette atrophie simulée.



Comme le montre la Figure 1-11, lorsque l'on n'utilise pas la correction, on retrouve l'atrophie, mais le problème évoqué précédemment réapparaît, à savoir l'apparition de nombreux faux positifs. Par contre, l'utilisation de la correction des comparaisons multiples ne permet pas de retrouver l'atrophie simulée. Ces deux analyses mettent en évidence le problème de paramétrage de SPM : il n'existe aucun paramétrage optimal pour pouvoir

extraire la totalité de l’information utile disponible sur un ensemble d’images, tout en éliminant les erreurs de faux positifs. Si l’utilisateur ne possède aucun a priori sur les résultats, il lui sera ainsi difficile d’obtenir une information fiable.

Localisation de l’atrophie : Contrairement aux deux méthodes précédentes, VBM possède l’avantage d’ouvrir la recherche d’atrophies à tout le cortex. Cela a permis de mettre en évidence des zones atrophiées dans la MA autres que les zones hippocampiques.

Malheureusement, la localisation d’atrophies dépend du paramétrage. D’autre part, au niveau théorique, nous pouvons nous demander en quoi cette atrophie correspond à une atrophie réelle, et quelle est la part du recalage non linéaire imparfait dans la localisation.

Quantification de l’atrophie : VBM permet seulement une localisation de l’atrophie mais aucune quantification directe. Outre une appréciation « visuelle », il est impossible à l’utilisateur d’avoir un indice reflétant le degré d’atrophie. Dans ces conditions, il est donc difficile d’envisager un suivi longitudinal précis d’un patient donné.

Diagnostic individuel : VBM permet de comparer un individu à un groupe, il est donc théoriquement possible de détecter une atrophie pour un seul sujet. Cependant, la formule statistique correspondant à ce test peut être remise en question. D’autre part, aucun résultat significatif au niveau individuel n’a été rapporté.

Automatisme : Nous avons vu que l’utilisateur doit intervenir pour choisir le paramétrage, la méthode n’est donc pas entièrement automatique.

Robustesse : Nous avons montré que les changements de paramétrage entraînaient des variations importantes des résultats obtenus. Comment l’utilisateur doit-il choisir les paramètres pour détecter correctement l’atrophie ?

Rapidité : La méthode est relativement rapide, mais son temps d’exécution dépend du paramétrage utilisé.

c) Tensor Based Morphometry (TBM)

vii. Méthode

De manière générale, la TBM vise à mesurer des différences régionales de forme entre groupes en utilisant le gradient des champs de déformation obtenus par recalage non linéaire des images sur un template (Figure 1-12). Du fait que la TBM exploite les champs de déformation qui doivent en théorie recaler parfaitement l’image considérée sur le template, le recalage non linéaire n’est pas stoppé après un nombre déterminé d’itérations

(contrairement à VBM), mais s’arrête lorsqu’un certain critère de qualité du recalage est vérifié. Les différences de forme exploitées par la TBM comprennent bien évidemment celles de volume – ce sont celles-ci qui vont nous intéresser pour l’atrophie – mais peuvent aussi être utilisées pour des chercher des différences de longueur ou d’aire.

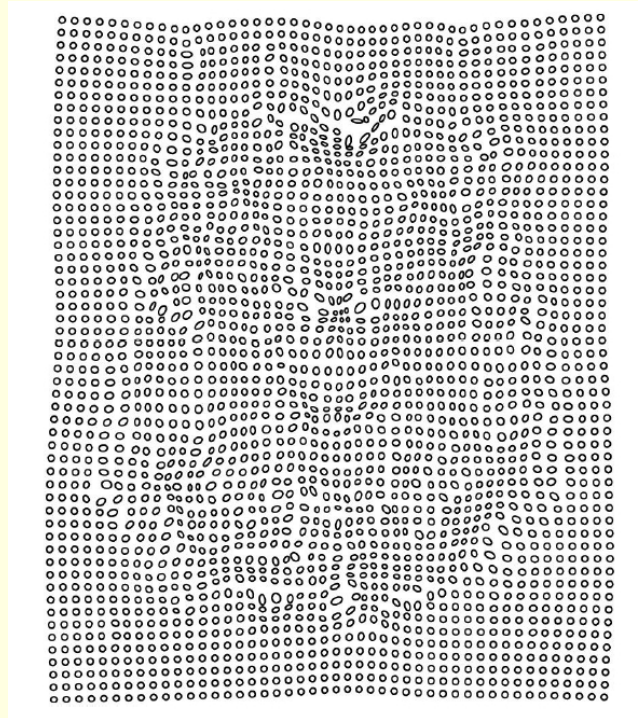


Figure 1-12 Recalage non linéaire

La figure représente un exemple de champ de déformations, dans l’espace du template, obtenu après recalage d’une image sur ce template. Pour chaque pixel, la forme (initialement un cercle) représente de manière schématique les déformations non linéaires qu’il faudrait appliquer au niveau de ce pixel du template pour qu’il se superpose au pixel correspondant dans l’image recalée.

Dans le cas de l’étude de l’atrophie cérébrale, où l’on va vouloir comparer une population de SC à une population de patients et chercher les zones atrophiées entre les deux groupes, on peut utiliser la procédure suivante (Hua *et al.*, 2008) :

Définition d’un template moyen du groupe sain, non biaisé (Good *et al.*, 2001): Après sélection aléatoire de n sujets dans la population des SC, un recalage rigide à 9 paramètres de leur image dans l’espace MNI est effectué, puis un template affine est créé en prenant la

moyenne de ces images recalées. Les images sont alors recalées de manière non linéaire sur ce template affine, et un template non linéaire est obtenu en prenant la moyenne des images recalées.

Recalage non linéaire des images : toutes les images (SC et patients) sont recalées de manière non rigide sur le template précédemment calculé. Pour chaque sujet, on peut constituer le **tenseur des déformations** lui correspondant. Celui-ci est un volume de la taille de l’image et donne, pour un voxel donné dans l’espace MNI, le jacobien du vecteur 3D à appliquer à ce voxel pour le recaler sur le voxel correspondant de l’image du sujet.

Brièvement, si le vecteur 3D s’écrit $V(x, y, z) = \begin{pmatrix} V_1(x, y, z) \\ V_2(x, y, z) \\ V_3(x, y, z) \end{pmatrix}$ en (x, y, z) , son jacobien sera

$$J(x, y, z) = \begin{pmatrix} \frac{\partial V_1}{\partial x} & \frac{\partial V_1}{\partial y} & \frac{\partial V_1}{\partial z} \\ \frac{\partial V_2}{\partial x} & \frac{\partial V_2}{\partial y} & \frac{\partial V_2}{\partial z} \\ \frac{\partial V_3}{\partial x} & \frac{\partial V_3}{\partial y} & \frac{\partial V_3}{\partial z} \end{pmatrix}. \text{ Le déterminant de ce jacobien fournit une information}$$

très utile : il décrit une distorsion locale de volume. S’il est positif, on a, en (x, y, z) , une compression locale, et, s’il est négatif, on a une expansion locale. Notons qu’il est possible d’illustrer graphiquement les différences locales entre une image et un template en utilisant une carte 3D en couleurs, dont la couleur en chaque voxel dépend du déterminant du jacobien en ce point (Riddle *et al.*, 2004).

Analyse statistique : Tout comme pour VBM, il est possible de constituer une SPM en effectuant des tests statistiques pour chaque voxel entre les deux groupes, en utilisant une correction pour comparaisons multiples. Ces tests statistiques portent non plus sur les niveaux de gris mais sur le déterminant du jacobien, et peuvent être effectués en utilisant le Modèle Linéaire Général ou des tests non paramétriques.

Notons qu’il est possible de dériver un indice individuel d’atrophie en se basant sur la méthode du tenseur de déformation, comme l’ont montré Fan et al (Fan *et al.*, 2007). Leur méthode consiste à grouper les voxels dans lesquels les différences en termes de

déterminant du jacobien sont significatives en clusters ; un volume est alors attribué à chaque cluster.

Pour toute combinaison de ces clusters, une analyse discriminante de type Support Vector Machine (SVM) est utilisée pour évaluer son pouvoir de classement par rapport au groupe diagnostique. La combinaison (et la fonction SVM correspondante) fournissant le meilleur pouvoir de classement est alors retenue. Alors, pour un sujet donné, on peut calculer un indice d’atrophie en appliquant la fonction SVM retenue sur les valeurs de volume du sujet dans la combinaison de clusters retenue.

viii.Principaux résultats

Une étude récente de Hua et al (Hua *et al.*, 2008) a étudié en TBM différents aspects de la MA en utilisant les données de l’Alzheimer’s Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). Ils ont sélectionné 676 sujets parmi ceux de l’ADNI, dont 181 SC, 330 sujets MCI et 165 patients MA. Comme décrit précédemment, un minimal deformation target a été créé et les 676 volumes ont été recalés de manière non linéaire sur ce template. Les 3 groupes diagnostiques ont alors été comparés voxel à voxel en utilisant des tests non paramétriques.

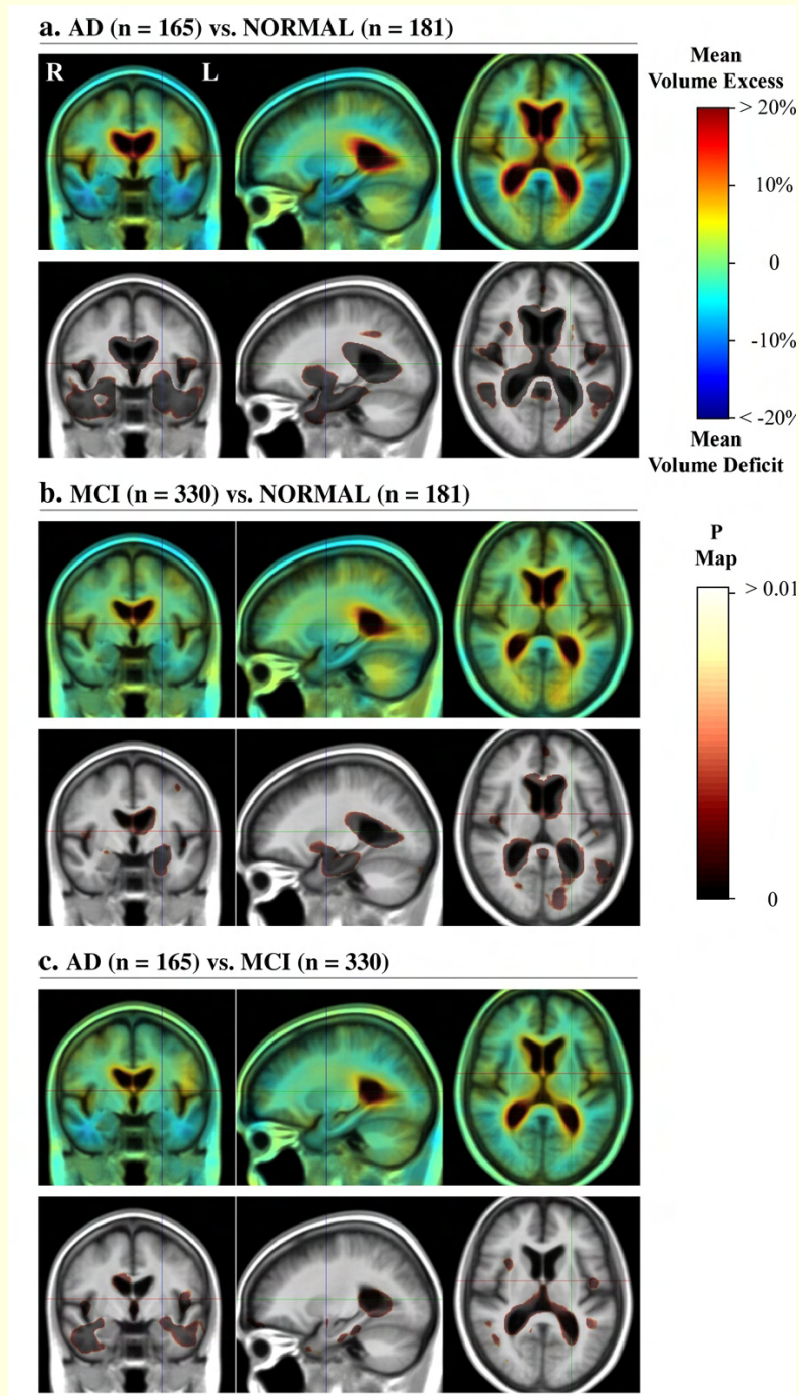


Figure 1-13 Comparaison entre SC, MCI et MA en TBM (d'après (Hua *et al.*, 2008))

Pour les panels A, B et C, les lignes supérieures représentent les niveaux moyens d'atrophie, en pourcentage de réduction volumique. Les lignes inférieures représentent les significativités de ces différences.

La Figure 1-13, panel A présente un profil d'atrophie classique entre SC et patients MA, avec une atrophie prononcée au niveau des lobes temporaux médiaux et temporaux inférieurs, ainsi qu'une forte expansion des ventricules. Le panel B montre un profil d'atrophie entre MCI et SC comparable avec le profil précédent, avec cependant une étendue et une intensité plus faible. Le panel C présente des différences entre sujets MCI et patients MA localisées au niveau du lobe temporal.

Parmi les 330 sujets MCI, 186 furent suivis sur un an. Sur cette sous population, 40 sujets avaient développé une MA durant l'année de suivi. Les auteurs ont alors évalué l'atrophie au niveau du lobe temporal entre ces 40 sujets et les 146 qui étaient restés stables (Figure 1-14). Une atrophie significative a été retrouvée entre ces deux groupes, amenant à une conclusion similaire à celle de l'étude d' Hämäläinen et al en VBM (Hamalainen *et al.*, 2007): les signes anatomiques de la MA peuvent être observés au moins un an avant l'apparition des symptômes cliniques de la maladie.

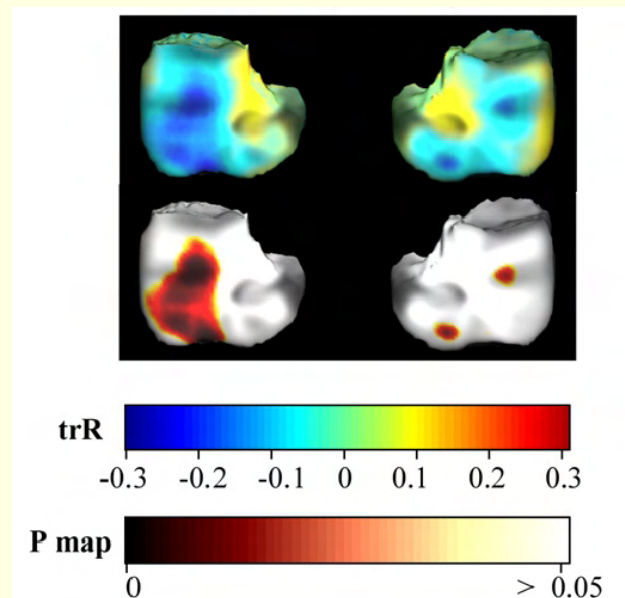


Figure 1-14 Atrophie associée à la conversion vers la MA

ix. Critique

TBM est relativement semblable à VBM mais apporte des solutions aux problèmes que nous avons soulevés pour VBM. En effet, cette dernière présentait une ambiguïté au niveau du recalage non linéaire. Cette ambiguïté disparaît entièrement pour TBM, car le principe de

cette méthode repose sur un recalage non linéaire parfait. D'autre part, tout en permettant une localisation de l'atrophie, TBM fournit une quantification locale de celle-ci à travers le déterminant de la matrice jacobienne.

Localisation de l'atrophie : TBM fournit une localisation de l'atrophie plus fiable que VBM, car basée sur des champs de déformation censés recalcr les images parfaitement.

Diagnostic individuel : Nous n'avons pas trouvé de résultats relatifs au diagnostic précoce individuel utilisant la TBM.

Robustesse : Comme le principe de tests statistiques voxel à voxel reste inchangé par rapport à VBM, les problèmes rencontrés pour VBM au niveau du paramétrage des tests statistiques devraient se retrouver pour TBM.

Rapidité : TBM requiert plus de temps d'exécution que VBM à cause du recalage non linéaire.

3. Méthodes basées sur l'épaisseur corticale

Nous avons vu dans le paragraphe A.2 que les modifications histopathologiques du ruban cortical peuvent être interprétées non plus sous l'angle d'une diminution du volume, mais plutôt sous celui d'une diminution de son épaisseur. Il apparaît donc intéressant de développer une méthode de mesure de cette épaisseur corticale pour tester si elle permet un meilleur diagnostic précoce de la MA que les mesures de volume.

La mesure de l'épaisseur corticale (EC) n'est pas aussi triviale qu'elle le semble. L'EC est définie comme étant la distance entre la surface externe du cortex S (interface LCR / substance grise) et sa surface interne S' (interface substance grise / substance blanche). Le calcul de cette distance qui semble le plus simple est de prendre, pour chaque point de S , sa projection orthogonale sur S' à partir d'images 2D. La géométrie du cerveau étant extrêmement variable, cette méthode de calcul conduit à de nombreuses erreurs (Figure 1-15).

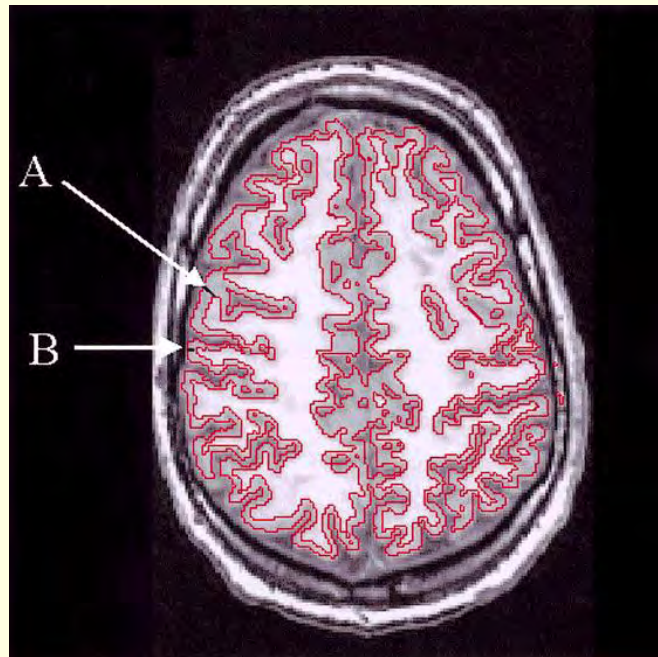


Figure 1-15 Erreur d'estimation de l'épaisseur en deux dimensions (D'après (Jones *et al.*, 2000))

L'épaisseur en A semble plus importante que celle en B, mais une analyse a posteriori en 3 dimensions a montré que les deux épaisseurs étaient comparables.

Il est donc nécessaire de donner une définition mathématique rigoureuse à l'EC. Pour cela, une association réciproque est définie entre les deux surfaces : chaque point P de S doit être associé à un point P' de S' de manière à ce que, réciproquement, P' soit aussi associé à P . Il faut d'autre part définir une distance mathématique entre deux points; cette distance conditionnera l'association entre les points, qui sera faite de manière à ce que la distance soit minimale. Intuitivement, il est possible d'utiliser la distance euclidienne, et d'effectuer l'association en prenant, pour chaque point P , sa projection orthogonale P' sur S' .

Lorsque la distance entre S et S' est faible par rapport à leurs rayons de courbure, cette convention est valide (Figure 1-16), mais, dans le cas contraire, le principe de réciprocité entre P et P' n'est plus respecté (Figure 1-17).

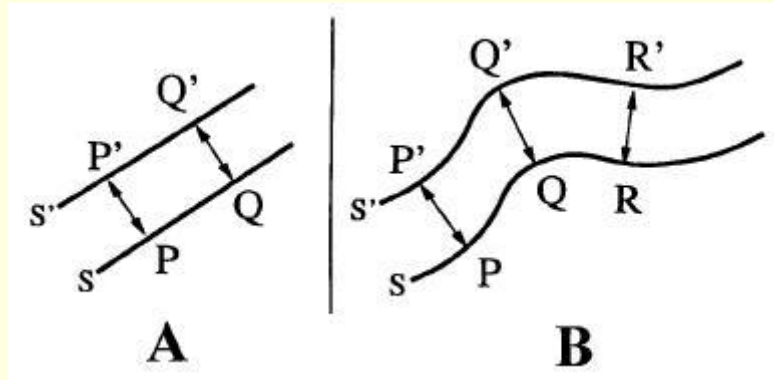


Figure 1-16 Définition de l'EC lorsque la distance entre S et S' est faible par rapport à leurs rayons de courbure (d'après (Jones *et al.*, 2000))

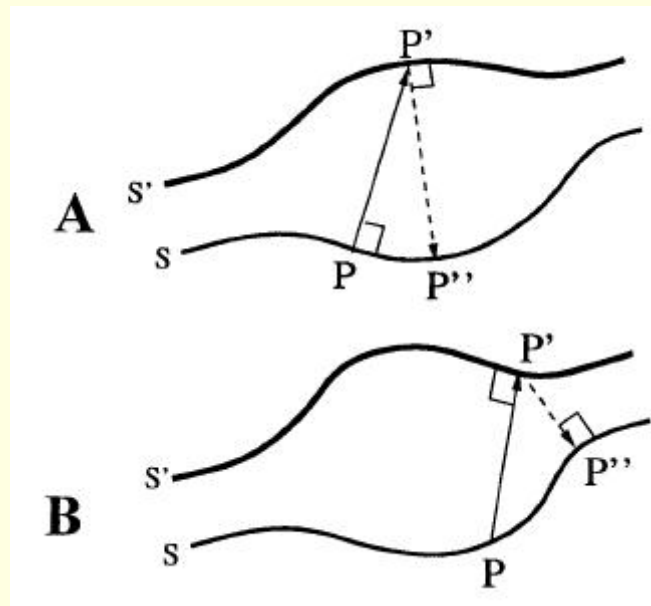


Figure 1-17 Définition erronée de l'EC dans le cas général (d'après (Jones *et al.*, 2000))

Dans le cas A, on associe à P le point P' en partant orthogonalement à S. P se projette en P', mais P' se projette en P'' distinct de P. Dans le cas B, on associe à P le point P' de manière à ce que la droite (PP') soit orthogonale à S'. Là encore, P se projette en P', mais P' se projette en P'' distinct de P.

Définir une mesure de l'EC qui respecte le principe de réciprocité n'est donc pas un problème simple et a conduit à développer des méthodes complexes que l'on peut regrouper en deux classes (la mesure de l'EC par déformation de surfaces et la mesure par l'équation de Laplace), que nous les présentons dans la suite.

a) Déformation de surfaces

x. Méthode

Cette méthode se base sur une technique d'extraction des surfaces internes et externes du ruban cortical décrite par MacDonald et al (MacDonald *et al.*, 2000). Elle part du principe que le cortex cérébral peut être défini comme un volume englobé par deux surfaces (interfaces substance blanche / substance grise et substance grise / liquide céphalorachidien (LCR)), ces deux surfaces étant homéomorphes à la surface d'une sphère. Du point de vue pratique, ces deux surfaces sont modélisées aux éléments finis : elles sont représentées par des polyèdres adjacents, où chaque polyèdre comporte un certain nombre de nœuds. Le côté adjacent à deux polyèdres définit une arête. Le principe de mesure de l'EC à partir de ces deux surfaces est le suivant : on calcule d'abord l'interface substance blanche / substance grise en déformant une estimation initiale de cette interface, qui sera une sphère. Une fois cette surface obtenue, on la déforme vers l'extérieur pour qu'elle s'ajuste à l'interface substance grise / LCR. Le passage d'une surface à l'autre a alors défini une correspondance entre les nœuds des deux surfaces. La distance entre deux nœuds correspondants définit alors l'EC locale.

Cette méthode se base donc sur la déformation d'une surface initiale pour qu'elle s'ajuste aux données réelles. Cette déformation prend en compte les données de l'image, mais aussi des termes de régularisation. Ces termes permettent entre autres de s'assurer que la déformation conservera une topologie sphérique en créant des surfaces simples (c'est-à-dire des surfaces qui ne se recoupent pas elles-mêmes). Le processus de déformation est itératif : en partant de l'estimation initiale de la surface, une fonction de coût prenant en compte les données de l'image et des termes de régularisation est minimisée, en utilisant un algorithme de gradient conjugué. Nous détaillons ci-dessous les divers termes de la fonction à minimiser.

Terme dépendant de l’image : La surface recherchée se situe soit à l’interface substance blanche / substance grise, soit à l’interface substance grise / LCR. Dans les deux cas, elle doit s’ajuster à des zones de l’image à fort gradient d’intensité. La surface doit donc se déformer d’autant plus qu’elle est loin des zones à fort gradient. On calcule donc les gradients dans l’image et on définit un seuil t à partir duquel les voxels sont considérés comme appartenant à une interface. On calcule ensuite, pour chaque nœud de la surface, la distance d_B suivant la normale N_v à la surface en ce nœud x_v jusqu’au plus proche voxel où le gradient est supérieur au seuil fixé. Le terme final est calculé comme étant la somme des distances

trouvées en chaque nœud selon la formule :
$$T_{image} = \sum_{v=1}^{n_v} d_B(\bar{x}_v, \bar{N}_v, t)^2$$

Terme d’étirement : La surface déformée provient d’une forme initiale sphérique. Lors de la déformation, on désire s’assurer que la distance entre un nœud v de la surface et ses voisins ne s’écarte pas trop de cette distance sur la sphère initiale, notée $L_{v,j}$ pour chaque voisin j . Pour cela, le terme d’étirement pénalise les étirements ou les compressions entre les nœuds

selon la formule suivante :
$$T_{stretch} = \sum_{v=1}^{n_v} \sum_{j=1}^{m_v} \left(\frac{d(x_v, x_{n,j}) - L_{v,j}}{L_{v,j}} \right)^2$$

Terme de courbure : De la même manière que le terme d’étirement, le terme de courbure va s’assurer que les angles entre polyèdres adjacents ne s’écartent pas trop des valeurs pour le modèle sphérique.

Terme d’auto proximité : Ce terme va permettre de s’assurer que les surfaces générées sont simples (c’est-à-dire ne se recoupant pas elles-mêmes). Pour cela, il calcule la distance entre chaque polyèdre P_i et ses polyèdres non adjacents P_j . Dans le cas où la distance qui les sépare est inférieure à un certain seuil $d_{i,j}$, plus elle sera proche de zéro, plus le terme de proximité doit en tenir compte. Ce terme sera donc de la forme

suivante :
$$T_{auto - proximité} = \sum_{i=1}^{n_p-1} \sum_{j=1}^{n_p} \begin{cases} (d_{\min}(P_i, P_j) - d_{i,j})^2 & \text{si } d_{\min}(P_i, P_j) < d_{i,j} \\ 0 & \text{sinon} \end{cases}$$

Terme de proximité intersurface : Nous avons vu que l’interface substance grise / LCR sera obtenue en déformant l’interface substance blanche / substance grise. Pour éviter que ces deux surfaces ne se coupent entre elles, le terme de proximité intersurface est introduit lors de la recherche de l’interface substance grise / LCR. Sa formulation est analogue à celle du

terme d’auto proximité, en prenant désormais, pour chaque polyèdre d’une surface, la distance aux polyèdres de l’autre surface.

Terme de proximité nœud-à-nœud : Lors de la recherche de l’interface substance grise / LCR, ce terme est introduit pour prendre en compte, à chaque nœud, une EC a priori. Pour une paire de nœuds correspondants sur chaque surface, le terme de proximité nœud-à-nœud pour 2 nœuds correspondants x_v et x_w prendra donc en compte la différence suivante :

$T_{noeud - noeud} = (d(x_v, x_w) - d_B)^2$, où d_B désigne la distance a priori entre ces deux nœuds.

La distance a priori peut être uniforme sur tout le cerveau ou bien définie localement.

Une fois les deux surfaces définies, nous avons donné une première définition de l’EC, qui était la distance locale entre deux nœuds correspondants ; notons-là EC_{lien} . Nous pouvons noter qu’il existe d’autres façons de définir l’EC :

- Il est possible d’utiliser l’équation de Laplace, comme nous le verrons dans la partie suivante. Pour l’instant, notons la distance définie par cette méthode par $EC_{Laplace}$.
- L’EC peut aussi être définie comme la distance entre un nœud de la première surface et le nœud de la deuxième surface le plus proche. Notons cette distance EC_{proche} .
- Une dernière façon de calculer est de prendre la distance entre les deux surfaces suivant la normale à la première. Cette distance sera notée $EC_{normale}$.

Lerch et al (Lerch *et al.*, 2005) ont comparé ces quatre mesures possibles de l’EC en calculant les épaisseurs corticales pour 25 SC, et ceci pour les quatre métriques décrites précédemment. Pour un sujet donné, les quatre métriques sont supposées donner les mêmes EC. Pour les différencier, chaque métrique a été évaluée à travers la déviation standard des mesures qu’elle fournissait. L’étude a conclu que la meilleure métrique était EC_{lien} , suivie de $EC_{Laplace}$, $EC_{normale}$ puis EC_{proche} . (Ces résultats confirment de plus ce que nous avons évoqué précédemment, à savoir qu’il ne serait pas judicieux de définir l’EC en prenant la normale à une surface.)

xi. Résultats

La mesure de l’épaisseur corticale par déformation de surfaces est une technique très répandue. Lerch et al. (Lerch *et al.*, 2005) l’ont utilisée sur une population constituée de 17

SC et 19 patients MA pour analyser les effets de la maladie sur l'épaisseur corticale. Les résultats montrent une différence significative d'épaisseur corticale moyenne ($3,74 \pm 0,32$ mm pour les SC contre 3.1 ± 0.28 mm pour les patients MA) (Figure 1-18). Les différences d'épaisseur corticale entre les deux groupes sont hétérogènes : elles sont très prononcées au niveau des lobes temporaux médiaux (notamment au niveau du gyrus parahippocampique) et des cortex cingulaires antérieur et postérieur. Ces résultats semblent être en accord avec le modèle histopathologique de la MA.

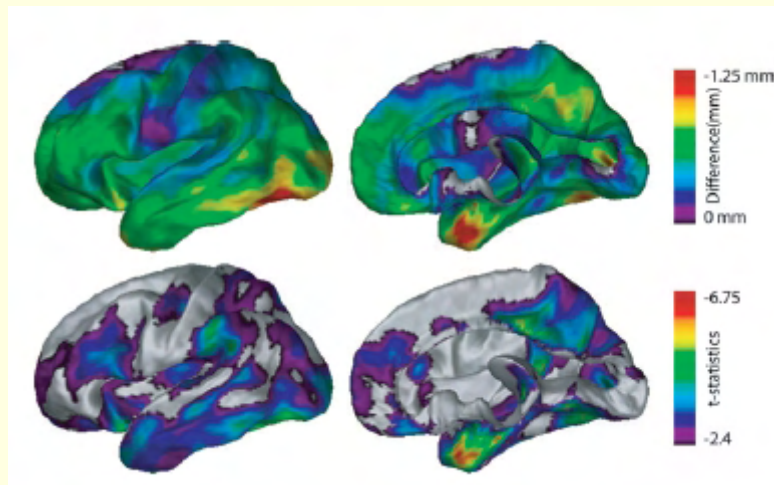


Figure 1-18 Différences absolues (en mm) et tests statistiques voxel à voxel (tests t) entre SC et patients MA (d'après (Lerch *et al.*, 2005))

Les auteurs ont aussi montré qu'il existait une bonne corrélation entre le MMSE des patients MA et leur épaisseur corticale moyenne ainsi qu'entre le MMSE et leur épaisseur corticale régionale moyenne respectivement au niveau des gyri parahippocampiques, au niveau du gyrus temporal supérieur gauche, de l'insula gauche et du cortex cingulaire antérieur gauche. Une bonne corrélation a aussi été retrouvée entre ces épaisseurs et le nombre d'années écoulées depuis le début de la maladie chez les patients MA. L'épaisseur corticale serait donc un marqueur potentiel de suivi de l'évolution de la MA.

Une étude postérieure de la même équipe (Singh *et al.*, 2006) a utilisé la même technique pour analyser les différences d'épaisseur corticale au niveau des sujets MCI. L'étude a montré que les sujets MCI possédaient une épaisseur moyenne significativement plus faible que celle des SC et plus importante que celle des patients MA. Au niveau régional, les

différences les plus notables entre SC et sujets MCI d'une part, et sujets MCI et patients MA d'autre part se situaient au niveau du lobe temporal (Figure 1-19, Figure 1-20).

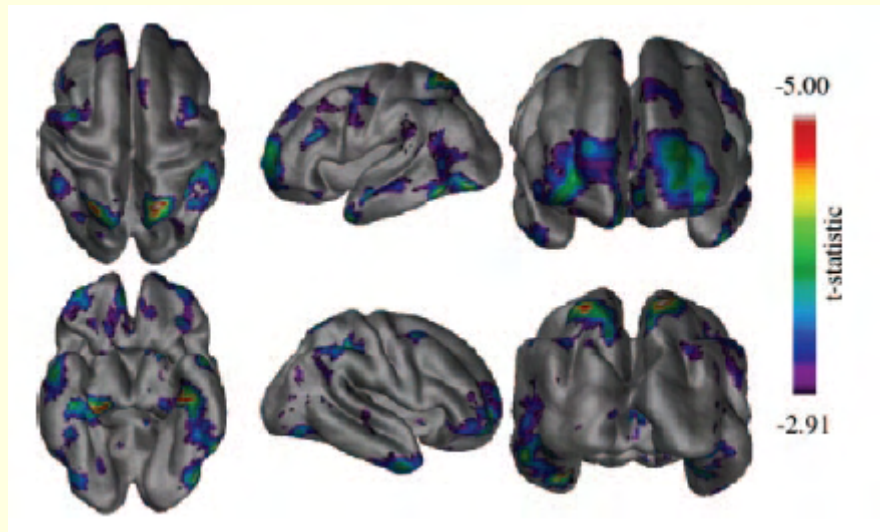


Figure 1-19 Tests statistiques voxel à voxel entre SC et MCI (d'après (Singh *et al.*, 2006))

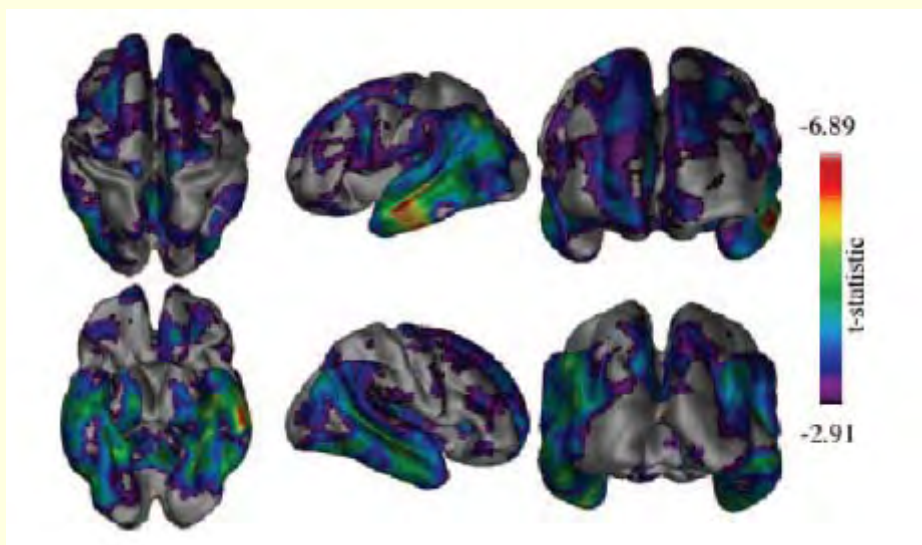


Figure 1-20 Tests statistiques voxel à voxel entre MCI et patients MA (d'après (Singh *et al.*, 2006))

Enfin, Bakkour et al (Bakkour *et al.*, 2009) ont utilisé cette technique de mesure de l'atrophie pour quantifier les différences d'EC entre MCIs et MCIp, et pour tester si ces différences permettraient de distinguer les MCIs des MCIp (autrement dit, de prédire l'évolution clinique future de ces sujets à partir de mesures à un instant donné). Pour cela, ils ont basé leur étude sur une population de 49 sujets MCI qu'ils ont suivis pendant une durée moyenne de

30 mois. Au bout de cette période, 20 sujets avaient développé une MA et 229 étaient restés stables. Ils ont alors comparé, grâce à des Receiver Operating Curves (ROI), la capacité de prédiction de différentes mesures prises sur l'IRM de chaque sujet acquise au début de l'étude : volume cérébral global, volume hippocampique, volume du cortex entorhinal, EC moyenne, EC moyennes mesurées dans 9 régions d'intérêt (ROI) (cortex temporal médial, gyrus temporal inférieur, pole temporal, gyrus angulaire, gyrus frontal supérieur, lobule pariétal supérieur, gyrus supramarginal, précunéus, sulcus frontal inférieur) et EC moyenne calculée sur l'ensemble de ces 9 ROI. Le premier résultat intéressant montre que l'EC moyenne sur tout le cerveau amène à une aire sous la courbe ROC (Area Under the Curve ou AUC) de 0,67, alors que l'AUC du volume cérébral global n'est que de 0,59. Les auteurs ont donc conclu que l'épaisseur corticale est un meilleur prédicteur de l'évolution vers la MA que le volume cérébral. Ceci peut être imputé au fait que l'épaisseur corticale présente une variabilité interindividuelle plus faible que le volume, et est donc un marqueur plus stable de la MA (Singh *et al.*, 2006).

Parmi les 9 ROI, l'EC moyenne du cortex temporal médial présentait l'AUC la plus forte (0,72), plus forte même que celle du volume hippocampique (0,65). L'EC moyenne calculée sur les 9 ROI était le meilleur prédicteur, avec une AUC de 0,73, soit une sensibilité de 83% et une spécificité de 65%. L'EC semble donc être un bon marqueur de la MA au stade précoce, meilleur même que le volume hippocampique.

xii. Critique

Localisation et quantification de l'atrophie : Cette méthode a montré qu'elle était capable de mesurer des atrophies sur l'ensemble du cortex. Les atrophies mesurées sur une population de type MA sont d'autre part cohérentes, en localisation et en intensité, avec le modèle histopathologique de la maladie. D'autre part, les auteurs ont montré que la quantification de l'atrophie est plus précise que lorsque celle-ci est mesurée à partir de données volumétriques, du fait que les mesures volumétriques ont une variabilité interindividuelle plus importante.

Diagnostic individuel : La méthode a permis de mettre en évidence des différences significatives d'EC entre les MCIs et les MCIp 30 mois avant l'apparition des signes cliniques.

Cependant, à ce jour, aucun résultat de prédiction de la MA au niveau individuel n'a été rapporté à partir de cette méthode.

Robustesse : Cette méthode semble a priori robuste.

Automatisme : La méthode est entièrement automatique.

Rapidité : Cette méthode est très coûteuse en temps (25-40h par image) et en ressources informatiques.

b) Equation de Laplace

xiii.Méthode

Jones et al (Jones *et al.*, 2000) ont proposé une nouvelle méthode de mesure de l'EC en utilisant l'équation de Laplace.

Pour effectuer l'association entre S et S' sur une géométrie complexe comme celle de la Figure 1-17, il faut essayer de se ramener au cas de la Figure 1-16 en cherchant un ensemble de surfaces permettant d'effectuer une transition entre S et S', tout en étant assez proches les unes des autres pour respecter les conditions de la Figure 1-17. Cet ensemble de sous couches n'est pas sans rappeler les surfaces équipotentielles utilisées dans la description mathématique des champs électrostatiques (Figure 1-21). En utilisant l'équation de Laplace, il est possible de construire des surfaces correspondant à celles décrites précédemment.

Supposons que l'on impose un potentiel virtuel constant V_0 sur S et un autre potentiel virtuel constant V_1 sur S' (V_1 étant différent de V_0). Nous pouvons alors calculer, en résolvant l'équation de Laplace dans le volume isolé par S et S', le potentiel en chaque voxel de la substance grise, puis déterminer à partir de ces potentiels un ensemble de sous-couches (les surfaces équipotentielles) permettant une transition douce entre S et S'. Les lignes de champ (les courbes orthogonales aux surfaces équipotentielles décrites précédemment) correspondent alors aux rayons corticaux recherchés.

$$\begin{cases} \nabla^2 \Psi = 0 \\ \Psi = \Psi_1 \text{ sur } S \\ \Psi = \Psi_2 \text{ sur } S' \end{cases}$$

Équation 1 Equation de Laplace

Ψ désigne le potentiel électrostatique à l'intérieur du volume, Ψ_1 et Ψ_2 désignent des potentiels constants

Deux couches successives correspondent au cas décrit Figure 1-16, où l'on peut faire correspondre à chaque point d'une des deux couches son projeté orthogonal sur l'autre. En procédant de couche en couche, on construit une série de points permettant de relier un point P de S à un point P' de S'. Le principe de réciprocité est respecté, puisque le rayon cortical (la courbe $P_1P_2P_3P_4P_5$) est le même si l'on part de S (du point P_1) ou de S' (du point P_2). L'EC, que l'on associe ensuite à chaque point P_i ($i=1..5$), est alors définie comme la somme des distances entre sous-couches de ce rayon cortical (Figure 1-21).

De cette façon, il est possible d'associer à chaque point de la substance grise une EC.

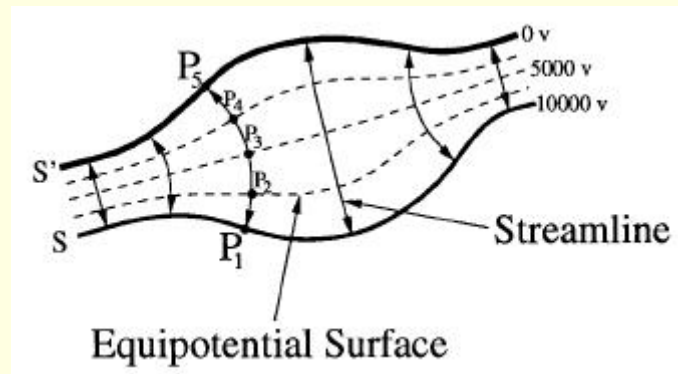


Figure 1-21 Surfaces équipotentiellles entre S et S' (d'après (Jones *et al.*, 2000))

On impose un potentiel virtuel de 10 000 volts sur S et de 0 volt sur S' ; la résolution de l'équation de Laplace dans le volume cortical nous permet de trouver les surfaces équipotentiellles (lignes en pointillés sur la figure). Les lignes fléchées correspondent aux rayons corticaux.

Nous n'avons trouvé aucune publication précédente à notre étude ((Querbes *et al.*, 2009)) présentant une application de cette méthode à la MA.

xv. Critique

La mesure de l'EC par l'équation de Laplace, bien que n'ayant pas encore été utilisée dans le domaine de la MA, est une technique a priori très intéressante par sa simplicité et sa rapidité. En effet, comme montré par Lerch et al (Lerch *et al.*, 2005), sa précision de mesure est relativement proche de la mesure par la méthode de déformation de surface, alors que sa mise en œuvre ne nécessite pas la complexité computationnelle requise pour appliquer la méthode de MacDonald et al (MacDonald *et al.*, 2000). Son utilisation permettrait donc de profiter de tous les avantages offerts par la mesure de l'EC et que nous avons listés pour la méthode par déformation de surfaces, tout en n'étant pas limités par le principal défaut de cette dernière qui était son coût en temps et en ressources informatiques.

B. Méthodes longitudinales

Cette catégorie regroupe les méthodes qui visent non plus à mesurer l'atrophie d'un cerveau par rapport à un profil « normal », mais plutôt à mesurer l'atrophie entre deux images d'un même patient, acquises à deux moments différents.

1. Brain Shift Integral

a) Méthode

Brain Shift Integral (BSI) est une méthode développée par Freeborough et al (Freeborough *et al.*, 1996) pour l'étude longitudinale chez un sujet. Les auteurs sont partis de l'hypothèse qu'il est possible d'obtenir une mesure significative des changements de volume d'une structure cérébrale (cerveau ou ventricules) en mesurant les déplacements de la frontière. Ils se basent pour cela sur le fait que les réorganisations spatiales dues à la mort de certaines cellules cérébrales conduisent à une diminution significative de l'intensité au voisinage de la surface corticale et de la surface des ventricules (Figure 1-22). Cela se traduit par un

déplacement de la frontière du cerveau et des ventricules, et donc par un décalage équivalent au niveau des profils d'intensité.

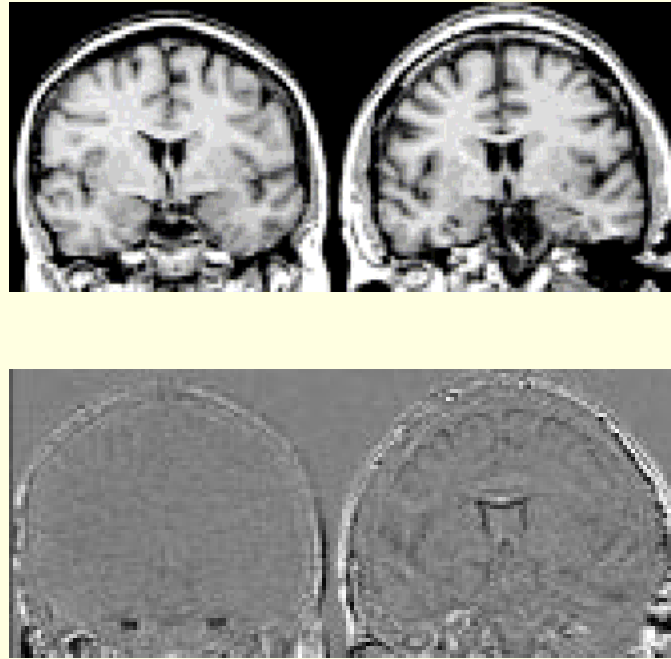


Figure 1-22 Modifications longitudinales des niveaux de gris chez un sujet sain (gauche) et chez un patient MA (droite) (Freeborough *et al.*, 1997)

En haut, coupes coronales d'un sujet sain (gauche) et d'un patient MA (droite). Pour ces deux patients, deux scans ont été acquis à un an d'intervalle. En bas, images obtenues par soustraction des deux scans pour le sujet sain (gauche) et le patient MA (droite). Les voxels en blanc représentent les zones d'augmentation de l'intensité, ceux en gris où elle reste inchangée et ceux en noir les zones où l'intensité a diminué.

L'estimation du déplacement se fait en quatre étapes : le recalage des deux images à comparer, la normalisation de l'intensité au niveau des images recalées, la détermination de la frontière du cerveau et des ventricules et enfin le calcul du déplacement de la frontière.

Les deux images doivent, dans un premier temps, être recalées l'une par rapport à l'autre. L'image du patient au temps T_1 est recalée sur l'image du patient au temps T_0 , appelée image de base. Pour cela, un recalage affine à 9 paramètres est utilisé:

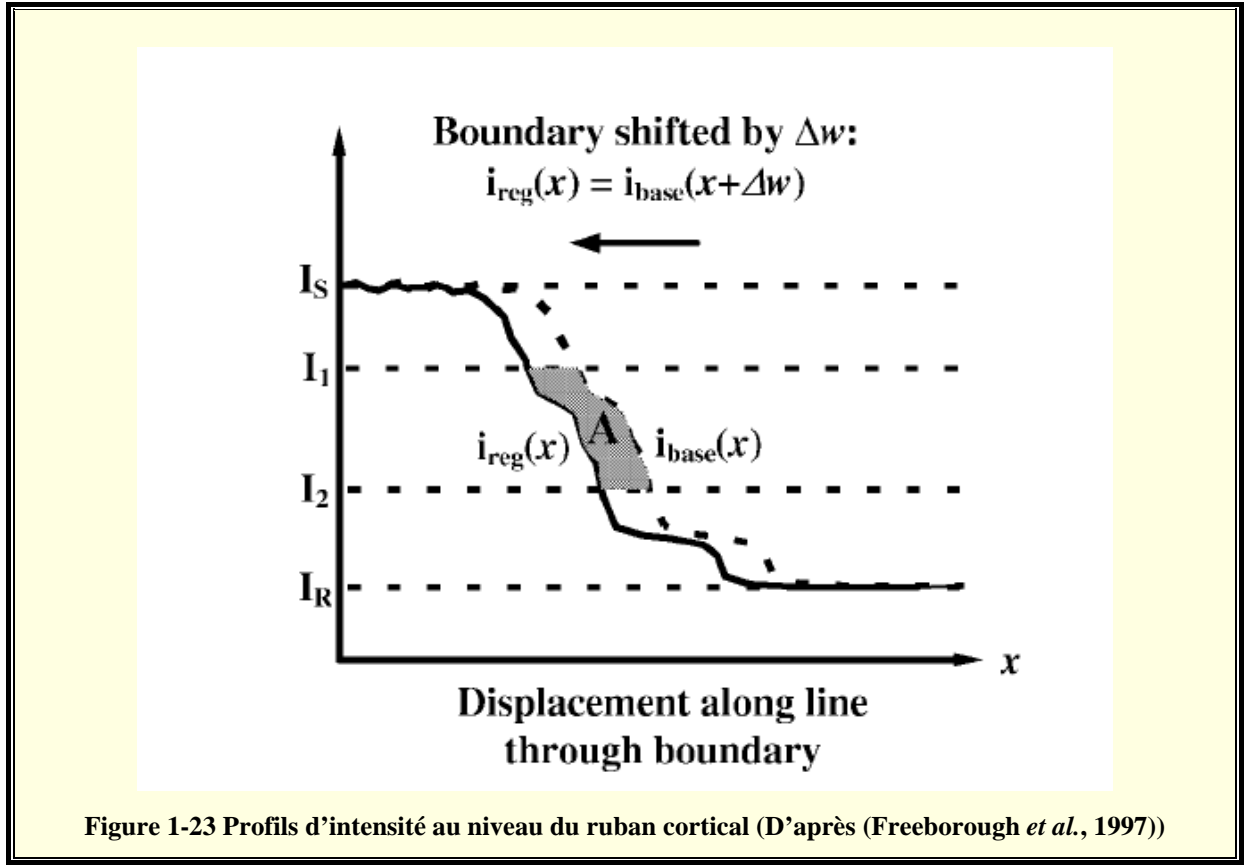
- Les paramètres de translation et de rotation sont calculés en minimisant la déviation standard du rapport entre voxels correspondants au niveau du cerveau
- Les paramètres de zoom sont calculés en minimisant la distance aux moindres carrés entre voxels correspondants sur la surface du crâne

Les changements de volume sont mesurables par le déplacement des frontières du cerveau et des ventricules. Ces frontières doivent donc être isolées.

Chacune des deux structures étudiées (« cerveau » et « ventricules ») est définie par l'ensemble des voxels qui la constituent: Soit S_{base} l'ensemble des voxels de la structure sur l'image de base et S_{reg} celui sur l'image de suivi recalée. Pour un voxel, on note B le voisinage du voxel constitué de ses six plus proches voisins en 3D. On définit la région interne T comme l'intersection de S_{base} et S_{reg} sur laquelle sont appliquées N_e érosions en utilisant le voisinage B. On définit alors la frontière E de la structure comme l'intersection entre, d'une part, la région interne T, et d'autre part l'union de S_{base} et S_{reg} sur laquelle sont appliquées N_d dilatations en utilisant le voisinage B.

L'étape suivante est une étape de normalisation de l'intensité, dont le but est de pallier les problèmes de dérive des niveaux d'intensité lors de l'acquisition des images. Pour cela, l'intensité de chaque voxel est divisée par l'intensité moyenne de la région interne T du cerveau.

La mesure du décalage entre les frontières peut alors être faite au niveau de la surface du cerveau ou des ventricules. L'algorithme est le suivant et suppose que si la frontière a subi un décalage entre les deux images, les profils d'intensité pris selon la normale à la frontière présentent le même décalage (Figure 1-23).



En se référant aux notations de la Figure 1-23, les deux profils d'intensité sont donc liés par la formule suivante :

$$i_{reg}(x) = i_{base}(x + \Delta w)$$

BSI suppose que la variation de l'intensité est monotone, et postule alors l'existence de deux fonctions inverse $x_{base}(i)$ et $x_{reg}(i)$ telles que :

$$x_{base}(i) = x_{reg}(i) + \Delta w$$

Il est alors possible d'estimer le déplacement Δw de la frontière par $x_{base}(i) - x_{reg}(i)$, quel que soit i tel que $I_R < i < I_S$. En théorie, il est possible de mesurer Δw en n'utilisant qu'une

seule valeur de i , mais cela rend la méthode sensible au bruit. Pour obtenir une estimation plus robuste, BSI moyenne alors l'estimation de Δw sur une plage de valeurs de I :

$$\Delta w = \frac{1}{I_1 - I_2} \int_{I_2}^{I_1} (x_{base}(i) - x_{reg}(i)) di, I_R \leq I_2 < I_1 \leq I_S$$

Ou encore, en tenant compte de la relation entre x et i :

$$\Delta w = \int_{frontiere} (clip(I_{base}(x), I_1, I_2) - clip(I_{reg}(x), I_1, I_2)) dx$$

$$\text{Avec } clip(a, I_1, I_2) = \begin{cases} I_2, a < I_2 \\ a, I_2 \leq a \leq I_1 \\ I_1, a > I_1 \end{cases}$$

Par extension en 3D, le volume de déplacement de la frontière d'une structure s'obtient par la formule suivante:

$$\Delta v = \frac{1}{I_1 - I_2} \iiint_{frontiere} ((clip(i_{base}(x, y, z), I_1, I_2) - (clip(i_{reg}(x, y, z), I_1, I_2))) dx dy dz$$

En pratique, ce volume (noté ici BSI) est calculé par la formule suivante :

$$BSI = \frac{K}{I_1 - I_2} \sum_{x, y, z \in frontiere} ((clip(I_{base}(x, y, z), I_1, I_2) - (clip(I_{reg}(x, y, z), I_1, I_2)))$$

où E désigne l'ensemble des voxels de la frontière, et K représente le volume d'un voxel.

Le calcul de la BSI dispose de quatre degrés de liberté : l'intervalle $[I_2, I_1]$ (que nous

représenterons par la suite par son centre $I_c = \frac{I_1 + I_2}{2}$ et sa largeur $I_w = I_1 - I_2$), et les

paramètres N_e et N_d de définition des frontières. Ces paramètres influencent la précision de mesure. Pour cela, les auteurs proposent une stratégie pour les fixer de manière optimale.

De plus, ils notent la grande sensibilité de la méthode vis-à-vis du protocole d'acquisition de l'image et éventuellement du patient. Le protocole de réglage des paramètres qu'ils proposent est de simuler une atrophie au niveau de la structure étudiée (« cerveau » ou

« ventricules ») en lui appliquant une homothétie dont le centre est confondu avec le centre de la structure d’intérêt, et de rapport donné. De cette façon, le décalage au niveau de la frontière est connu et permet un calcul a priori de la BSI. L’application de la méthode fournit d’autre part une BSI mesurée, et la comparaison entre ces deux estimations de la BSI permet d’estimer le gain de la méthode, et dans quelle mesure BSI sous estime ou sur estime le décalage réel de la frontière.

Le calibrage se fait en fixant successivement trois des paramètres et en faisant varier le quatrième de manière à obtenir un gain maximal. Ce calibrage dépend d’autre part de la structure étudiée.

Les auteurs ont obtenu, pour leur séquence d’acquisition, les paramètres optimaux suivants : $\{l_c=0.5, l_w=0.5, N_e=1, N_d=1\}$ pour la structure « cerveau total », $\{l_c=0.6, l_w=0.5, N_e=1, N_d=1\}$ pour la structure « ventricules ».

N.B. : De nombreuses études ont adapté la méthode BSI pour calculer le taux annuel d’atrophie de structures cérébrales (hippocampe, cortex entorhinal, lobe temporal,...). Pour cela, la structure en question doit, dans la plupart des cas, être segmentée manuellement sur les deux images du sujet à comparer. Une fois les deux images recalées, la méthode BSI est appliquée sur le déplacement de la frontière de la structure. Nous ne présenterons dans la suite aucun résultat concernant ce type de méthode qui se base sur une délimitation manuelle, celle-ci étant par nature non automatique et donc non adaptée aux objectifs que nous avons fixés.

b) Résultats

Freeborough et al (Freeborough *et al.*, 1997) ont analysé la capacité de BSI à distinguer les SC des patients MA. Ils ont pour cela utilisé une population composée de 19 SC et 9 patients MA, et ont mesuré leur taux annuel d’atrophie à l’aide de BSI. Le taux moyen d’atrophie cérébrale des SC (-0.24%) était significativement différent de celui des patients MA (-2.78%). Smith et al (Smith *et al.*, 2007) ont trouvé des résultats similaires sur une population de 23 SC et 45 patients MA, pour qui les taux annuels d’atrophie étaient respectivement de -0.38% et -1.80%. Les auteurs ont conclu qu’il serait possible de discriminer les SC des patients MA en mesurant leur taux annuel d’atrophie. Cependant, aucun résultat concernant la sensibilité et la spécificité de cette mesure n’a encore été rapporté.

Jack et al (Jack *et al.*, 2005) ont étudié la valeur prédictive du taux d'atrophie mesuré par BSI en ce qui concerne l'évolution du stade préclinique ou du stade MCI vers la MA. Ils ont pour cela acquis deux images IRM pour 91 SC et 72 sujets MCI, les deux acquisitions étant séparées par une durée moyenne de 1,4 an pour les SC et de 1,3 an pour les sujets MCI. Le taux annuel d'atrophie cérébrale ainsi que le taux annuel d'élargissement ventriculaire ont été mesurés entre les deux images de chaque sujet à l'aide de la méthode BSI. Suite à l'acquisition de la deuxième image, les sujets furent suivis sur le plan clinique. Au cours de ce suivi, 13 SC ont converti vers le stade MCI ou vers une MA et 39 sujets MCI ont développé une MA. A l'aide d'un modèle de Cox, les auteurs ont mesuré le lien entre le taux annuel d'atrophie des sujets et le temps écoulé entre le début du suivi clinique et un éventuel changement de classe diagnostique. Ils ont montré qu'un taux annuel d'élargissement ventriculaire important pour un sujet sain augmentait le risque d'évolution vers le stade MCI ou MA. Pour les sujets MCI, un taux annuel d'élargissement ventriculaire élevé ainsi qu'un taux annuel d'atrophie cérébrale élevé augmentait le risque d'évolution vers la MA. Cependant, les auteurs eux-mêmes étaient conscients des limites de leurs résultats : en effet, ils ont été obtenus au niveau des groupes, mais les valeurs de taux d'atrophie cérébrale (ou d'élargissement ventriculaire) se recoupent fortement entre les sujets stables et ceux qui évoluent vers la MA (ou le stade MCI), ce qui remet en question toute possibilité de prédiction au niveau individuel.

L'étude du taux annuel d'atrophie pourrait se révéler utile pour mesurer l'évolution de la MA. Pour montrer cela, Fox et al (Fox *et al.*, 1999) ont calculé le taux annuel moyen d'atrophie pour 19 patients MA suivis sur des intervalles de temps allant de 6 mois à 5 ans. Le taux d'atrophie annuel présentait une corrélation importante ($r=0,80$) avec l'évolution annuelle du MMSE.

c) Critique

BSI est une méthode longitudinale, et possède donc un certain inconvénient par rapport aux méthodes que nous avons décrites précédemment, puisqu'elle ne permet de donner que des informations relatives sur l'atrophie et nécessite au moins deux images du sujet étudié.

Localisation de l’atrophie : La méthode ne permet pas de localisation de l’atrophie, puisqu’elle ne donne qu’une estimation globale sur tout le cerveau de celle-ci. Pour avoir une information spécifique à une structure anatomique donnée, il faut effectuer une segmentation manuelle de cette structure.

Quantification de l’atrophie : La quantification est globale et est donc moins informative que des mesures locales.

Diagnostic individuel : Aucun résultat au niveau individuel n’a été rapporté. D’autre part, les mesures semblent sujettes à une forte variabilité interindividuelle, ce qui entraîne un chevauchement important des données entre MCIs et MCIp.

Robustesse : Nous n’avons pas pu tester cette méthode et n’avons aucune information sur la robustesse de cette méthode.

Automatisme : La méthode n’est pas entièrement automatique, puisque l’utilisateur doit intervenir au niveau du paramétrage initial.

Rapidité : Aucune indication concernant la rapidité n’a été trouvée dans la publication originale (Freeborough *et al.*, 1996), et nous n’avons pas testé cette méthode ; nous ne pouvons donc pas donner de renseignements sur sa rapidité.

2. SIENA

a) Méthode

SIENA (Smith *et al.*, 2002) se base sur des principes similaires à ceux de BSI : l’objectif est de mesurer l’atrophie cérébrale en estimant les déplacements au niveau de la surface du cerveau ; ces déplacements sont considérés comme un déplacement de la frontière entre cerveau et LCR. Seules les techniques de traitement des images et de mesure diffèrent entre BSI et SIENA. SIENA se déroule en quatre étapes : extraction du masque du cerveau, recalage des images, détermination des points de mesure et estimation de l’atrophie.

L’extraction du masque du cerveau se fait grâce à la technique BET (Brain Extraction Tool) (Smith, 2002), qui fournit un masque binaire du cerveau et une image de la surface externe du crâne.

Ensuite, SIENA utilise l'outil de recalage affine FLIRT (FMRIB's Linear Image Registration Tool). Le calcul des paramètres de recalage comprend deux étapes : dans la première, les images de cerveau sont utilisées pour calculer les paramètres de rotation et de translation. Dans la seconde, la surface externe du crâne est utilisée pour estimer les paramètres de zoom.

Si la transformation était appliquée directement à la seconde image, l'image recalée serait plus dégradée que l'image de base, à cause de l'interpolation spatiale. Pour contourner ce problème, les deux images sont recalées sur une position située à mi chemin entre les deux. Soit I_0 l'image au temps T_0 recalée, et I_1 celle au temps T_1 recalée.

L'image I_0 est segmentée, grâce à l'outil de segmentation mis au point par Zhang et al. (Zhang *et al.*, 2001), en utilisant quatre classes : « substance grise », « substance blanche », « liquide céphalorachidien » et enfin une classe comportant tous les voxels n'appartenant à aucune des classes précédentes. Les deux premières classes sont combinées, ainsi que les deux dernières, et les voxels appartenant à l'interface S entre ces deux combinaisons constituent les points de la frontière du cerveau (Figure 1-24).

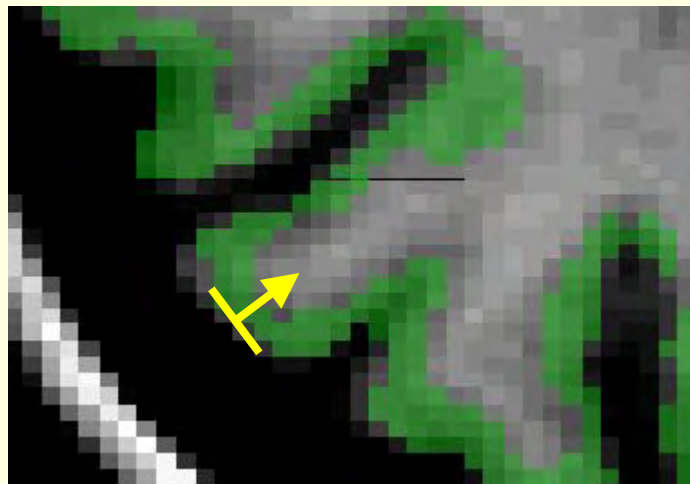
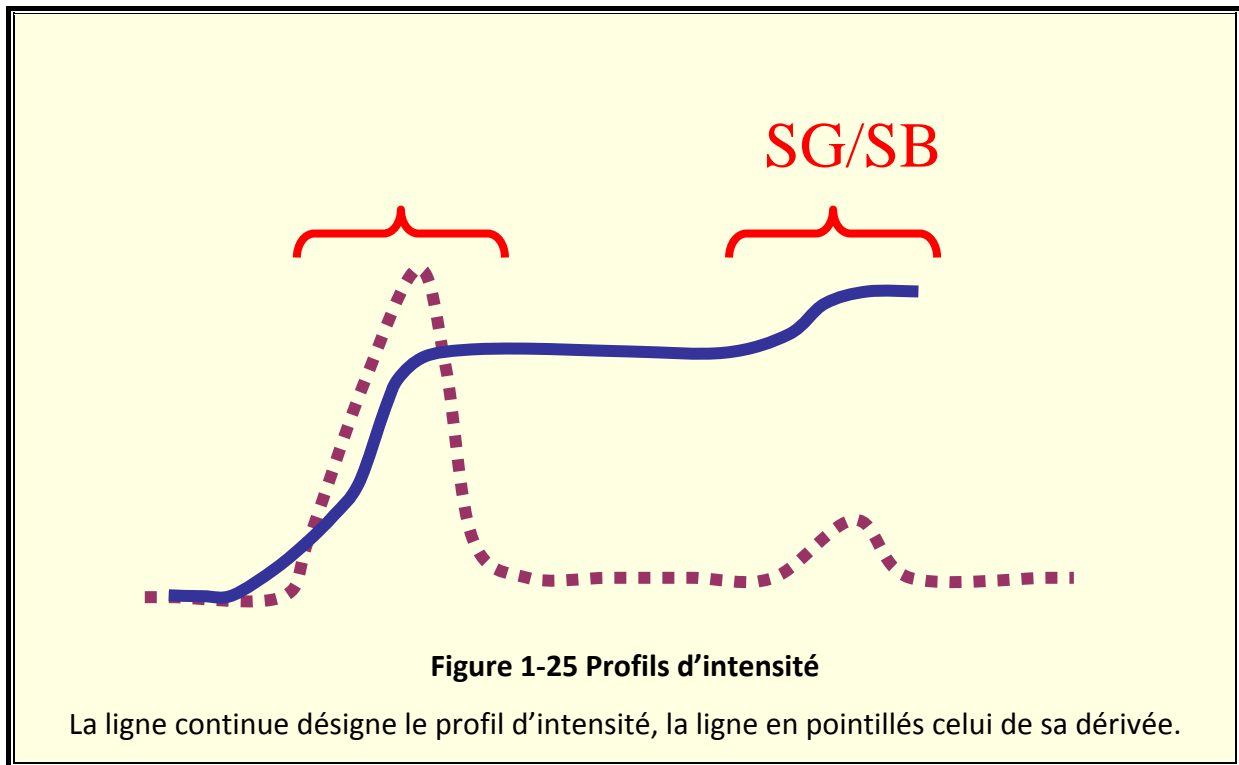


Figure 1-24 Point de mesure des décalages du ruban cortical

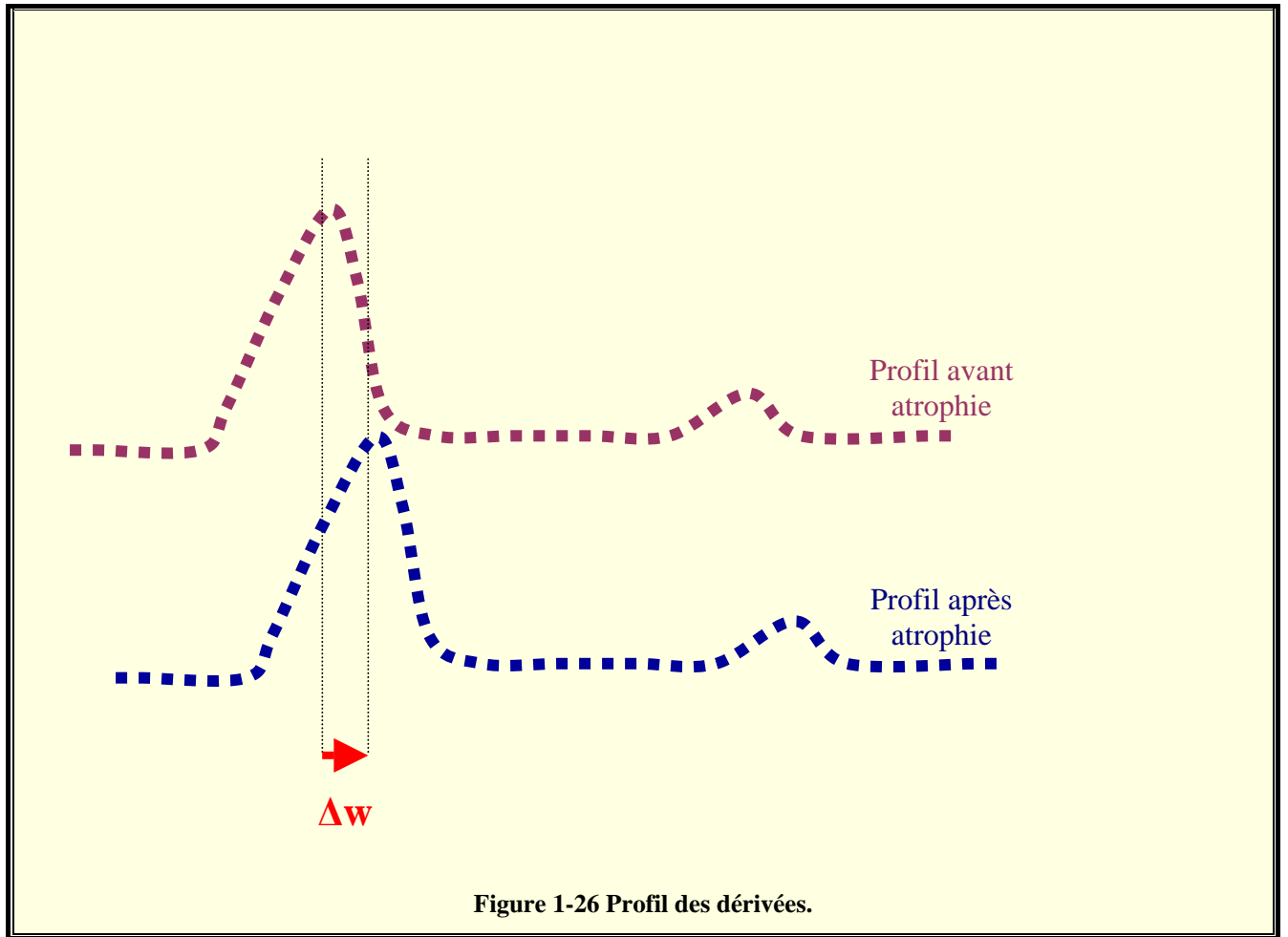
Le LCR est en noir, la substance blanche en gris clair, et le ruban cortical en vert.

L'intersection des lignes jaunes désigne un point de mesure, la flèche représente la normale à l'interface S .

SIENA mesure l'atrophie en se basant sur le profil d'intensité pris selon la normale calculée au niveau de chaque point de la frontière S (Figure 1-25).



La position de la frontière est déterminée par le point maximal de la dérivée. Le décalage entre les deux maxima mesure le changement d'épaisseur Δw (Figure 1-26). Le fait de travailler sur les dérivées des profils d'intensité permet de ne pas avoir à normaliser les images en intensité.



En pratique, l'algorithme de comparaison des profils d'intensité est le suivant :

- Soit P_0 le point de mesure au niveau de l'image I_0 . La normale à l'interface S en P_0 est déterminée, et le profil de la dérivée de l'intensité le long de cette normale est stocké dans un tableau T_0 .
- Un tableau équivalent T_1 est constitué pour l'image I_1 , en partant du même point P_0 .
- On recherche le décalage à imposer sur T_1 pour obtenir une corrélation maximale avec T_0 . Cependant, comme un grand décalage est moins probable qu'un petit déplacement, une approche bayésienne est utilisée par les auteurs pour rechercher le maximum de corrélation, en utilisant l'a priori

$$\text{suivant : } P(\text{déplacement}) \propto \exp\left(-\frac{\text{déplacement}^4}{2 \cdot \sigma^4}\right)$$

σ est fixée par les auteurs à 7 mm.

Le premier indice calculé est le PBVC (Percentage Brain Volume Change). Il est obtenu en multipliant les déplacements en chaque point de la surface par le volume d'un voxel (ce qui donne le BVC ou Brain Volume Change), puis en divisant cette quantité par le volume total du cerveau. L'inconvénient de cet indice est qu'il dépend du nombre de points pris sur la surface.

Un indice qui, au premier ordre, ne dépend pas de cette variable, est celui qui correspond au BVC divisé par la superficie de l'interface S , estimée en multipliant le nombre de points sur la surface par « l'aire » d'un voxel. Cet indice représente la distance moyenne de déplacement de la surface du cerveau. Soit l cet indice, on peut en déduire le PBVC, connaissant l'aire A du cerveau et son volume V :

$$PBVC = \frac{100 \cdot l \cdot A}{V}$$

b) Résultats

Smith et al (Smith *et al.*, 2007) ont mesuré les différences en termes de taux d'atrophie entre 23 SC et 45 patients MA en utilisant SIENA et BSI. Ils ont comparé les résultats obtenus avec les deux méthodes en effectuant une corrélation sur les taux annuels d'atrophie calculés. Les deux méthodes fournissent des résultats fortement corrélés ($r=0,87$), mais SIENA fournit une atrophie en moyenne 20% supérieure à celle de BSI. Le taux annuel d'atrophie moyen des SC mesuré par SIENA était de -0,53% (-0,38% pour BSI) et de -2,43% pour les patients MA (-1,80% pour BSI). Pour chacune des 2 méthodes, les différences de taux d'atrophie entre les deux groupes diagnostiques étaient significatives, avec toutefois des écarts types très importants pour les patients MA (Figure 1-27).

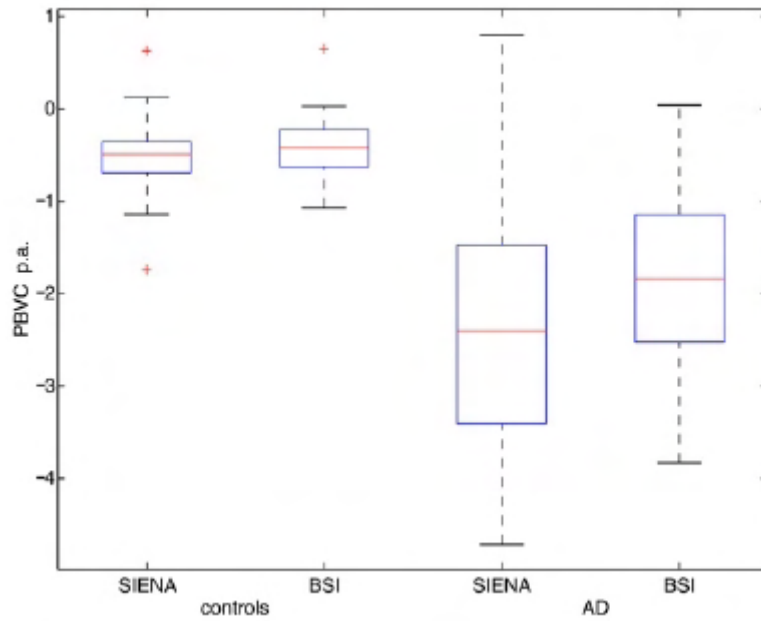


Figure 1-27 Comparaison du taux d’atrophie, estimé par MSI puis par SIENA, entre SC et patients MA (d’après (Smith *et al.*, 2007))

c) Critique

SIENA est une méthode très similaire à BSI de par sa méthodologie, et souffre donc des mêmes problèmes que cette dernière. Nous avons d’autre part testé SIENA (Querbes *et al.*, 2007).

Dans un premier temps, nous avons effectué une rototranslation sur une image IRM et avons quantifié l’atrophie par SIENA entre l’image originale et celle après rototranslation. SIENA fournit un PBVC entre ces deux images égal à -0,39%, alors que l’erreur moyenne estimée de la méthode par les auteurs est, en valeur absolue, de 0,15%. L’image obtenue présente des points rouges (sièges d’expansion) et des points bleus (sièges d’atrophie) qui ne sont pas dus à de réels décalages, puisque les deux images comparées sont identiques (Figure 1-28). Le PBVC non nul obtenu est donc du seulement aux erreurs de recalage. D’autre part, si l’on effectue la comparaison dans l’autre sens (l’image après rototranslation devient l’image de base, celle d’origine devient l’image à recalcr), on s’aperçoit que les points d’expansion lors de la première comparaison deviennent des points d’atrophie. SIENA fournit donc un indice global qui n’est pas rigoureusement représentatif de l’atrophie cérébrale, car il comprend toutes les erreurs de recalage.

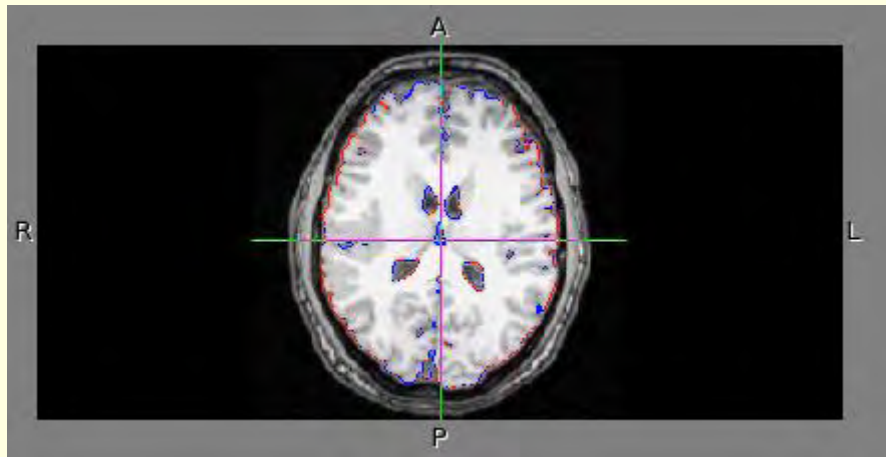
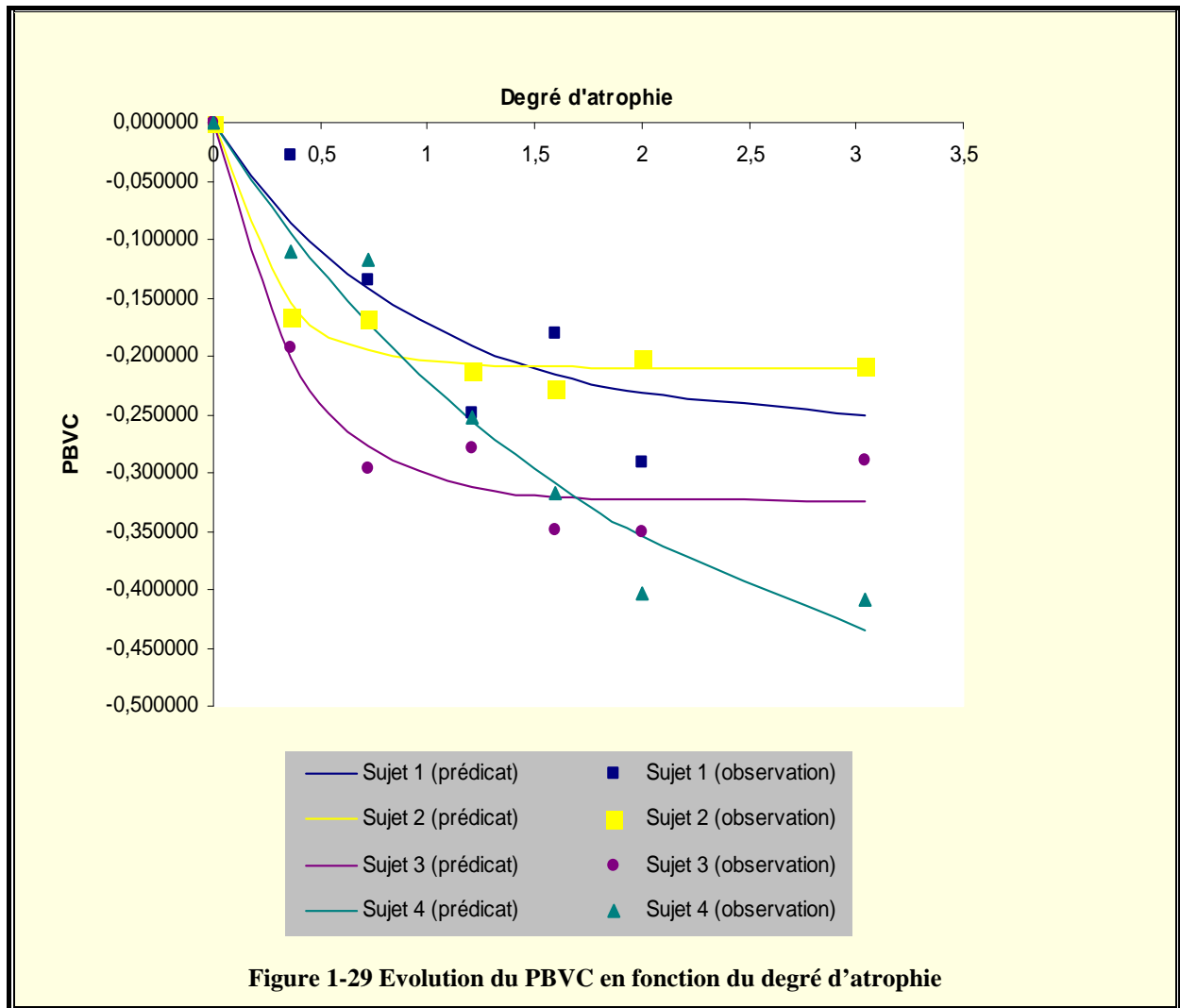


Figure 1-28 Comparaison entre images d'un même patient

Nous avons ensuite testé l'aptitude de SIENA à quantifier les atrophies. Pour cela, nous avons pris les images IRM de quatre sujets sains, sur lesquelles nous avons introduit des atrophies de degrés divers sur la même région cérébrale. Nous avons ensuite mesuré, pour chaque sujet et chaque degré d'atrophie, le PBVC entre l'image originale et l'image avec atrophie simulée. Nous avons alors tracé pour chaque sujet le PBVC en fonction du degré d'atrophie. Nous obtenons dans chaque cas un PBVC décroissant jusqu'à un certain degré d'atrophie, puis constant pour les degrés d'atrophie plus élevés (Figure 1-29). Pour faciliter la comparaison des résultats entre patients, nous avons effectué un ajustement de type

exponentiel de type $PBVC = b_1 * (1 - \exp(-\frac{\text{degré}}{b_2}))$.



Le Tableau 1-2 donne, pour chaque sujet, les valeurs b_1 , b_2 et la valeur R d'ajustement de la courbe exponentielle sur les données :

	R	b_1	b_2
Sujet 1	0,902238	-0,2609	0,909766
Sujet 2	0,982878	-0,209854	0,273518
Sujet 3	0,975965	-0,324933	0,375787
Sujet 4	0,978641	-0,546485	1,917068

Tableau 1-2 Paramètres des exponentielles ajustées

La valeur R est supérieure dans tous les cas à 0,9 : le PBVC suit donc bien l'évolution que nous avons prédite. Au niveau du sujet, son évolution représente celle du degré d'atrophie. Les paramètres b_1 et b_2 sont cependant très dispersés entre sujets: b_1 va de -0,209854 à -0,546485 (soit un rapport d'environ 2,25), b_2 va de 0,273518 à 1,917068 (soit un rapport d'environ 7). De ce fait, il est assez difficile de pouvoir obtenir un indice quantitatif absolu de l'atrophie : un PBVC de -0,2% représente un degré d'atrophie égal à 1,4 pour le sujet 1, alors qu'il représente un degré d'atrophie de 0,4 pour le sujet 3.

En conclusion, même si le PBVC est un bon indice d'atrophie au niveau longitudinal, il ne permet que d'affirmer si l'atrophie s'est dégradée ou non pour un sujet donné, sans pouvoir donner une quantification de cette dégradation comparable entre sujets.

Localisation de l'atrophie : SIENA est plus intéressante que BSI car elle fournit une information visuelle de localisation de l'atrophie.

Quantification de l'atrophie : Tout comme BSI, SIENA ne fournit qu'un indice global de l'atrophie. D'autre part, les résultats d'atrophie sont influencés par la variabilité interindividuelle.

Diagnostic individuel : Les résultats basés sur SIENA n'ont été obtenus qu'au niveau de groupes et pour des distinctions SC / MA. Aucun résultat sur des sujets MCI évoluant vers la MA n'a été trouvé.

Robustesse : Nous avons montré que SIENA était très sensible aux problèmes de recalage.

Automatisme : La méthode est entièrement automatique.

Rapidité : Le calcul d'atrophie est relativement rapide par sujet (environ 30 min).

Chapitre 3. Discussion sur les méthodes existantes

Nous venons de décrire brièvement les principales méthodes de la littérature qui permettent de mesurer l’atrophie cérébrale en IRM. Nous sommes désormais en mesure de dire dans quelle mesure elles possèdent les caractéristiques que nous avons définies pour une méthode applicable en clinique pour le diagnostic précoce. Pour rappel, cette méthode doit être capable de donner un diagnostic le plus précoce possible pour un seul sujet (et ne pas fournir de résultats qu’au niveau des groupes). Elle doit d’autre part être rapide, robuste et automatique et fournir des résultats aussi quantitatifs et précis que possible (tant en termes de localisation de l’atrophie que de quantification), de manière à faciliter la comparaison entre sujets ainsi que le suivi longitudinal. Le Tableau 1-3 résume la capacité de chaque méthode à répondre à chacun des 6 objectifs : localisation de l’atrophie, quantification de l’atrophie, résultats significatifs quant au diagnostic individuel, robustesse, automatisme, rapidité.

	Localisation	Quantification	Diagnostic individuel	Robustesse	Automatisme	Rapidité
Mesure visuelle	-	+	-	-	-	++
Volumes hippocampiques	-	+	+	+	+	++
VBM	++	-	-	-	+	+
TBM	++	++	-	+	++	-
EC par déformation des surfaces	++	++	-	++	++	-
EC par équation de Laplace	++	++	N/A	++	++	++
BSI	-	+	-	+	+	N/A
SIENA	++	+	-	+	++	+

Tableau 1-3 Résumé des performances des grandes classes de méthodes de mesure de l’atrophie cérébrale

Localisation : ++ très bonne capacité de localisation sur tout le cerveau, - pas de localisation possible ou restriction sur une structure

Quantification : ++ quantification locale et sur l’ensemble du cerveau, + quantification seulement sur une structure, - pas de quantification

Résultats significatifs quant au diagnostic individuel : - résultats uniquement au niveau du groupe, + résultats prouvés au niveau individuel, N/A pas de résultat disponible

Robustesse : - méthode sensible, + méthode relativement robuste, ++ méthode très robuste

Automatisme : - méthode non automatique, + méthode semi automatique ou requérant un paramétrage, ++ méthode entièrement automatique

Rapidité : - méthode lente, + méthode relativement rapide, ++ méthode très rapide (moins de 30 min), N/A pas d’information disponible quant à la rapidité

Les méthodes de type TBM (Tensor Based Morphometry) ainsi que les méthodes basées sur l’EC semblent être celles qui se rapprochent le plus des objectifs fixés. Ce sont des méthodes robustes et automatiques capables de fournir des résultats précis sur la localisation et la quantification d’atrophies. Cependant, il a été montré que les mesures d’EC ont une variabilité interindividuelle plus faible que les mesures volumiques (Lerch *et al.*, 2005), ce qui nous pousse à préconiser les méthodes basées sur la mesure de l’EC plutôt que les méthodes de type TBM.

Au sein des méthodes de mesure de l’EC, celle basée sur l’équation de Laplace est a priori avantageuse par rapport à celle basée sur les surfaces déformables, car elle est plus rapide. Nous avons donc choisi de réimplémenter la méthode de mesure de l’EC par l’équation de Laplace, pour étudier comment nous pouvons l’utiliser afin d’améliorer le diagnostic précoce individuel de la MA.

Les points essentiels

- La MA se caractérise au niveau anatomique par une atrophie de la substance grise.
- La mesure de cette atrophie sur une IRM est un biomarqueur potentiel de la MA et permettrait de diagnostiquer précocement la maladie et de rendre compte de son évolution au niveau individuel.
- Pour être utilisable en routine clinique, une méthode de mesure de l’atrophie doit être automatique, rapide et robuste. Elle doit pouvoir localiser et quantifier les atrophies au niveau individuel.
- Actuellement, les mesures de l’atrophie utilisant l’épaisseur corticale semblent être les méthodes les mieux adaptées à l’utilisation en routine clinique.
- Parmi ces méthodes, La méthode basée sur la résolution de l’équation de Laplace est la plus intéressante de par sa simplicité et sa rapidité.

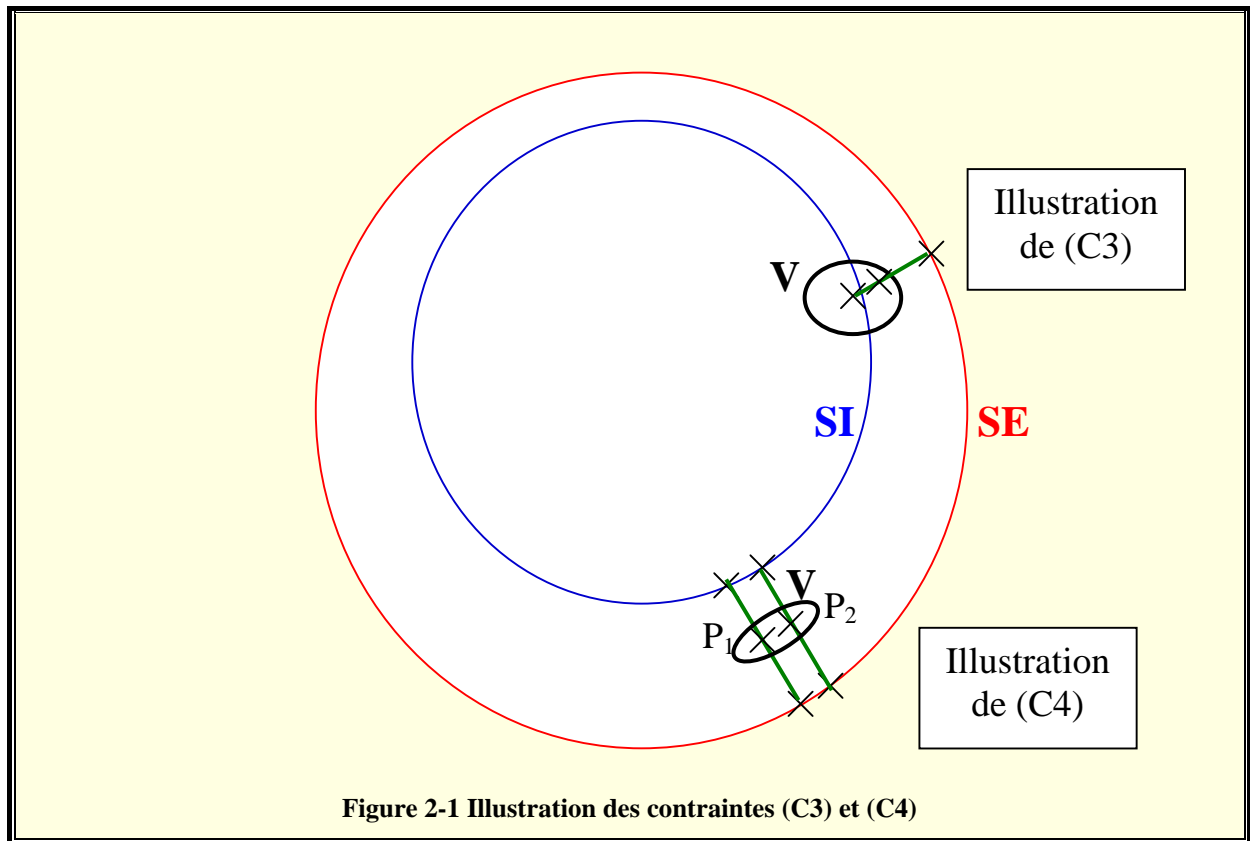
Partie 2. Mesure de l'épaisseur corticale et indice individuel d'atrophie

Chapitre 1. Préambule

Nous supposons que le ruban cortical est un volume délimité par deux surfaces fermées, une surface interne SI (interface substance grise / substance blanche) et une surface externe SE (interface substance grise / liquide céphalorachidien). Pour calculer l'EC, nous allons chercher une transformation F qui transforme SI en SE et servira de base au calcul de l'EC. Cette transformation doit conserver les angles, et doit faire correspondre à tout point de SI un seul et unique point de SE (et réciproquement) ; autrement dit, F doit donc être une transformation conforme. Ainsi, l'EC sera définie comme la longueur du chemin qui lie chaque paire de points réciproques.

Ces chemins doivent répondre à certaines contraintes :

- Ils doivent être inclus dans le ruban cortical. (C1)
- Ils doivent être continus. (C2)
- Soit un chemin liant deux points réciproques et V un voisinage. Il existe au moins un point du chemin appartenant à ce voisinage V . (C3)
- Soient un chemin reliant deux points réciproques, P_1 un point du chemin et V un voisinage de P_1 . Soit P_2 un point quelconque du ruban inclus dans V . Il existe alors une paire unique de points réciproques et un chemin les reliant tel que P_2 appartienne à ce chemin. D'autre part, les points réciproques de ce chemin doivent appartenir au voisinage des points initiaux. (C4)
- Tout point du ruban cortical appartient à un et un seul chemin.



Sans entrer dans les détails mathématiques, nous voyons que ces contraintes nous conduisent à baser le calcul de la transformation F sur la résolution de l'équation de Laplace.

Cette équation définit une fonction ψ vérifiant :

$\Delta\psi = 0$ dans le ruban cortical, avec ψ partout définie dans ce ruban

$\psi = \psi_0$ sur SI

$\psi = \psi_1$ sur SE

Les surfaces intermédiaires sont déduites des harmoniques de cette fonction ψ , et les chemins qui relient SI et SE sont les lignes de champ de ψ .

Chapitre 2. Méthode

A. Schéma général

La mesure de l'EC par l'équation de Laplace comprend quatre étapes principales, que nous détaillerons dans les paragraphes suivants :

- La résolution de l'équation de Laplace suppose que nous sachions à quelle classe tissulaire chaque voxel appartient, de manière à identifier clairement le ruban cortical, la substance blanche et le LCR. Cette segmentation est effectuée lors de **l'étape de prétraitement**.
- Une fois le ruban cortical identifié, nous pouvons y appliquer la méthode de **résolution de l'équation de Laplace**. A la fin de cette étape, nous obtenons un champ scalaire ψ qui vérifie l'équation de Laplace dans le ruban cortical.
- A partir de la fonction ψ , nous pouvons **déterminer les lignes de champ** à l'intérieur du ruban cortical et **calculer l'épaisseur corticale** en tout point.
- Enfin, l'étape de **représentation des informations** permet de calculer des indices locaux à partir des épaisseurs corticales brutes.

1. Prétraitement

Nous avons décrit succinctement dans le chapitre précédent la méthode de calcul de l'EC par l'équation de Laplace. Pour calculer l'épaisseur du ruban cortical, il faut tout d'abord pouvoir le distinguer des autres tissus. Nous avons pour cela utilisé un algorithme de segmentation similaire à celui de SPM (Ashburner *et al.*, 2000). Cet algorithme, à son tour, nécessite un recalage du volume 3D sur un espace commun. Le prétraitement de l'image comporte donc deux étapes, une de recalage et une de segmentation, que nous détaillons dans la suite.

2. Recalage

L'algorithme de recalage rigide que nous avons utilisé est celui implémenté dans SPM 99 (Ashburner *et al.*, 2000). Cet algorithme a été réimplémenté par Jean-Albert Lotterie, membre de l'unité Inserm 825, dans le logiciel Sisyphe (communication personnelle).

Le recalage permet de corriger des différences globales de forme et de position entre différents cerveaux que l'on veut comparer, en les ramenant dans un espace commun nommé cerveau MNI (Evans *et al.*, 1993), qui est le résultat d'une moyenne de 305 cerveaux de sujets différents. Ce recalage peut être décrit par 12 paramètres : 3 de translation (t_1, t_2, t_3), 3 de rotation ($\theta_1, \theta_2, \theta_3$), 3 de zoom (z_1, z_2, z_3), 3 de perspective (s_1, s_2, s_3). La matrice de transformation rigide M correspondante est alors :

$$M = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & t_1 \\ 0 & 0 & 0 & t_2 \\ 0 & 0 & 0 & t_3 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \cos(\theta_1) & -\sin(\theta_1) & 0 & 0 \\ \sin(\theta_1) & \cos(\theta_1) & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \cos(\theta_2) & 0 & \sin(\theta_2) & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 \\ -\sin(\theta_2) & 0 & \cos(\theta_2) & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \\ \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \cos(\theta_3) & -\sin(\theta_3) & 0 \\ 0 & -\sin(\theta_3) & \cos(\theta_3) & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} z_1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & z_2 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & z_3 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 1 & s_1 & s_2 & 0 \\ 0 & 1 & s_3 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}$$

Elle transforme un point X en un point Y selon la formule $Y=M.X$.

Soit une image à recaler sur l'espace MNI. Notons $f(x_i)$ et $g(x_i)$ les intensités respectives de l'image et de l'espace MNI au point x_i , $i=1..N$. Pour rechercher la matrice de transformation M qui permettra de recaler l'image sur l'espace MNI, nous allons chercher les 13 paramètres $p_1...p_{13}$ qui minimisent la somme quadratique des différences d'intensité en chaque voxel $\sum_i f(Mx_i) - p_{13} g(x_i)$, grâce à un algorithme itératif de type Newton. (Le treizième paramètre p_{13} étant utilisé pour tenir compte d'une éventuelle différence d'intensité globale entre l'image à recaler et le template).

Initialisation : L'algorithme débute par une estimation initiale des paramètres p^0 :

$$p^0 = (t_1^0 \quad t_2^0 \quad t_3^0 \quad \theta_1^0 \quad \theta_2^0 \quad \theta_3^0 \quad z_1^0 \quad z_2^0 \quad z_3^0 \quad s_1^0 \quad s_2^0 \quad s_3^0 \quad p_{13}^0)^T.$$

p^0 peut être choisi de manière quelconque ou en se basant sur des a priori (Ashburner *et al.*, 1997).

Itération : A l'itération n , notons B la matrice $N \times 1$ de terme général $b_i = f(M x_i) - p_{13} g(x_i)$, et A la matrice $N \times 13$ de terme général $\frac{\partial b_i}{\partial p_j}$. A

l'itération $n+1$, le nouveau vecteur p^{n+1} d'estimation des 13 paramètres peut alors être recalculé par la formule $p^{n+1} = p^n - (A^T A)^{-1} A^T B$.

Condition d'arrêt : L'algorithme se poursuit jusqu'à ce que la variation entre deux itérations au niveau du terme à minimiser soit inférieure à un certain seuil.

Notons que le calcul du recalage nécessite de connaître les intensités en des points $y_i = Mx_i$ dont les coordonnées ne sont pas entières. Pour calculer ces intensités, nous effectuons une interpolation trilinéaire en utilisant les intensités des 8 voisins de y_i .

Le recalage ne se fait pas en général en utilisant l'ensemble des voxels de l'image, et ce pour plusieurs raisons. D'une part, à chaque itération, le calcul de p^n nécessite une opération de résolution d'un système linéaire de type $Ax=B$. Malgré l'existence d'algorithmes performants dédiés à cette tâche, ce calcul peut s'avérer très coûteux en temps si on décide d'effectuer le recalage sur toute l'image, qui comporte généralement un nombre de voxels de l'ordre de 10^7 . D'autre part, contrairement au cas idéal, l'algorithme est susceptible de tomber dans des minima locaux vérifiant quand même le critère d'arrêt ; ce risque est diminué lorsque l'on recalcule en n'utilisant que certains voxels de l'image. Comme conseillé dans l'article de Ashburner et al (Ashburner *et al.*, 1997), nous utilisons un espacement de 8mm entre les voxels utilisés pour le recalage, en utilisant une interpolation trilinéaire si nécessaire.

Il serait tentant, une fois les paramètres de recalage calculés, de replacer l'image considérée dans l'espace MNI dès le départ. Cependant, le recalage (notamment de par ses paramètres de zoom) est fortement susceptible de modifier l'épaisseur du ruban cortical. Pour éviter ce problème majeur qui fausserait toutes nos mesures, nous avons décidé de ne pas procéder ainsi et de ne procéder au recalage qu'une fois les EC calculées.

Les paramètres de recalage sont donc utilisés deux fois :

- Une première fois pour la segmentation, qui s'effectue dans l'espace MNI. Une fois calculées, les cartes de segmentation sont toutefois replacées dans l'espace natif (en utilisant les paramètres de recalage inverses). (cf partie suivante).

- Une seconde fois en fin d'algorithme, lorsque l'EC a été calculée sur le volume entier dans l'espace natif. La carte d'EC peut alors être recalée dans l'espace MNI pour faciliter sa comparaison avec celles d'autres sujets.

3. Segmentation : cartes tissulaires

L'algorithme de segmentation, proposé par Ashburner et al (Ashburner *et al.*, 2000) et utilisé dans SPM 99, a lui aussi été réimplementé par Jean-Albert Lotterie dans le logiciel Sisyphé.

La segmentation suppose que les voxels d'une image peuvent appartenir à cinq classes : trois classes de tissus cérébraux (substance grise, substance blanche et LCR), une classe de fond (l'espace autour de la tête du sujet) et une classe de tissus non cérébraux (typiquement le crâne, la peau entourant le crâne,...). On suppose d'autre part que ces cinq classes peuvent être distinguées les unes des autres par la distribution des intensités des voxels leur appartenant, et que la distribution pour chaque classe est normale et donc caractérisée par une moyenne et une variance. La segmentation consiste à attribuer à chaque voxel une probabilité d'appartenance à chacune de ces cinq classes, en se basant sur l'intensité du voxel et la distribution de chaque classe. Pour cela, les paramètres caractérisant les distributions (non connus a priori) sont estimés en fonction des intensités des voxels et de probabilités d'appartenance a priori. L'algorithme de segmentation est un algorithme itératif de type Expectation – Maximisation, où les deux étapes d'estimation des paramètres de distribution et de calcul de probabilités d'appartenance se succèdent jusqu'à ce que le critère d'arrêt soit satisfait (typiquement lorsque la variation du terme de vraisemblance entre deux itérations est inférieure à un seuil).

Cet algorithme itératif est basé sur l'hypothèse que les cinq classes sont caractérisées par des distributions normales d'intensité. Cette hypothèse peut être affectée lorsque l'image présente un champ d'inhomogénéité, qui doit être corrigé si l'on veut une segmentation correcte.

Le champ d'inhomogénéité est modélisé par une combinaison linéaire de transformées cosinus discrètes. Les coefficients de la combinaison linéaire sont estimés à chaque itération. Pour plus de détails, nous invitons le lecteur à se reporter à l'article de Ashburner et al. (Ashburner *et al.*, 2000).

4. Segmentation : masque du cerveau

La segmentation détermine une classe contenant les tissus non cérébraux ; le complémentaire de la combinaison de cette classe avec la classe de fond constitue un masque du cerveau, qui ne doit contenir que des tissus cérébraux. Sur certaines IRM, ce masque du cerveau n'est pas parfait : une partie des tissus extra cérébraux y est incluse, et plus précisément dans la carte de substance grise (Figure 2-2). Ces zones parasites sont donc assimilées par l'algorithme à de la substance grise, ce qui va conduire au calcul d'une épaisseur corticale à leur niveau et fausser les résultats.

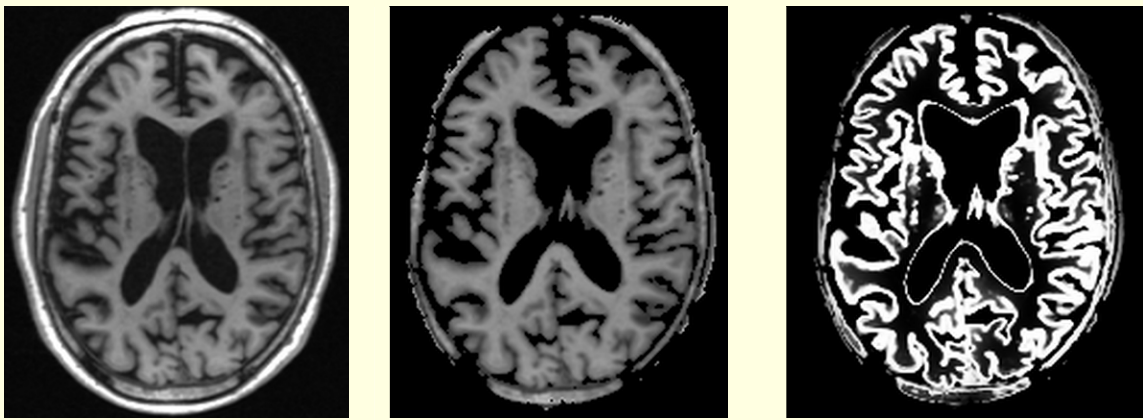


Figure 2-2 Masque erroné du cerveau

A gauche, coupe axiale d'un cerveau ; au centre, le masque correspondant ; à droite, la carte de substance grise correspondante

Pour éliminer ces zones, il fallait mettre au point une méthode permettant de les faire disparaître sans modifier le masque réel du cerveau. Nous avons utilisé dans un premier temps une méthode basée sur la morphologie mathématique, car celle-ci se prêtait bien aux objectifs fixés. Cette technique se base sur l'observation suivante : les zones parasites du masque ont une forme de couronne entourant le masque, et y sont reliées par des « ponts » de quelques voxels. En effectuant un certain nombre d'érosions, nous pouvons déconnecter les zones parasites du masque. Nous obtenons alors une grande zone connexe (le masque) entouré d'îlots (les zones parasites). En ne retenant que la plus grande zone connexe, puis en lui appliquant autant de dilatations que nous avons fait d'érosions, nous devons obtenir le masque du cerveau débarrassé des zones parasites. Cette méthode répond aux objectifs

fixés au départ, puisque, dans le cas où le masque initial ne présente pas de zones parasites, l'opération totale est censée ne pas modifier ce masque.

Cette technique se montre efficace dans de nombreux cas, mais n'élimine pas certaines zones parasites très volumineuses. En effet, le nombre d'opérations d'érosion / dilatation a été fixé de manière empirique à 3 ; cette configuration permet de déconnecter les zones parasites tout en conservant l'aspect connexe du masque. Cependant, dans les cas où les zones parasites sont connectées au masque par plus de 3 couches de voxels, la procédure se révèle inefficace. Si toutefois nous imposons un nombre d'opérations d'érosion / dilatation au-delà de 3, le masque lui-même sera décomposé en plusieurs parties connexes déconnectées entre elles, et retenir la plus grande partie connexe nous amènera à éliminer une partie du masque réel.

Pour résoudre ce problème, Jérôme Neuville, au cours de son stage de M2R, a analysé les performances de divers algorithmes de masquage du cerveau présentés dans la littérature (*Brain Extraction Tool* (Smith, 2002) et *Brain Surface Extractor* (Shattuck et al., 2002)) et les a comparées à celles du calcul du masque par SPM et par notre méthode. Au terme de cette analyse, il est apparu que *Brain Surface Extractor* présentait les meilleures performances. Il serait donc intéressant d'incorporer cet algorithme à notre méthode. Cependant, les problèmes de masquage du cerveau ne sont principalement rencontrés que lorsque les images sont de mauvaise qualité, ce qui ne remet pas directement en cause la validité de notre méthode. Réimplémenter la méthode *Brain Surface Extractor* aurait demandé un certain temps, et nous avons préféré nous concentrer sur les applications pratiques de notre méthode. Cependant, l'incorporation complète de cet algorithme figure parmi les perspectives d'amélioration de ce travail de thèse.

B. Résolution de l'équation de Laplace

L'objectif de cette étape est de calculer une fonction ψ qui vérifie :

- l'équation de Laplace dans le ruban cortical : $\Delta\psi = 0$

- les conditions aux limites aux interfaces substance grise / substance blanche et substance grise / LCR :

$\psi = \psi_0$ à l'interface substance grise / substance blanche

$\psi = \psi_1$ à l'interface substance grise / LCR, avec $\psi_1 \neq \psi_0$



A l'étape précédente, nous avons déterminé les cartes de probabilités d'appartenance (continues) à différentes classes tissulaires. Le calcul du laplacien nécessite, lui, d'avoir des cartes d'appartenance binaires, pour distinguer clairement le ruban cortical, la substance blanche et le LCR. Nous avons défini les règles suivantes, qui permettent de transformer les cartes de probabilités continues en cartes d'appartenance binaires, en nous inspirant des travaux de Hutton et al (Hutton *et al.*, 2008). Etant donné un voxel :

- Si sa probabilité d'appartenir à de la substance blanche est supérieure à celle d'appartenir à de la substance grise et à celle d'appartenir à du LCR, alors le voxel est étiqueté comme « voxel de substance blanche ».
- Sinon, si sa probabilité d'appartenir à de la substance grise est supérieure à celle d'appartenir à du LCR, alors le voxel est étiqueté comme « voxel de substance grise ».
- Sinon, le voxel est étiqueté comme « voxel du LCR ».

Nous résolvons ensuite l'équation de Laplace par une méthode classique : l'algorithme de Jacobi.

Initialisation : Le champ scalaire ψ est initialisé de la manière suivante : on affecte la valeur 0 aux voxels de l'interface substance grise / substance blanche, et une valeur différente de 0 à

⁵Portrait tiré de la couverture de Charles Coulston Gillispie, Robert Fox, I. Grattan-Guinness (1997). *Pierre-Simon Laplace, 1749-1827: A Life in Exact Science*. Texte inspiré de http://fr.wikipedia.org/wiki/Pierre-Simon_Laplace

tous les voxels de l'interface substance grise / LCR (nous avons pris 10 000, comme proposé par Jones et al (Jones *et al.*, 2000)). La valeur affectée à la deuxième interface n'a pas d'importance, pourvu qu'elle soit différente de 10 000. En effet, la fonction ψ , solution de l'équation de Laplace, est invariante par changement d'origine et d'échelle :

si ψ vérifie $\Delta \psi = 0$, alors $\psi' = k \cdot \psi + p$ vérifie aussi $\Delta \psi' = 0$

Pour les voxels de la substance grise, ψ est initialisée à une valeur quelconque (nous avons choisi 0).

Itération : A chaque itération i , ψ est recalculée de la manière suivante :

$$\psi^{i+1}(x, y, z) = \frac{1}{6} \left(\psi^i(x + \delta x, y, z) + \psi^i(x, y + \delta y, z) + \psi^i(x, y, z + \delta z) + \psi^i(x - \delta x, y, z) + \psi^i(x, y - \delta y, z) + \psi^i(x, y, z - \delta z) \right)$$

Critère d'arrêt : Soit ε_i le terme d'énergie du champ scalaire, à l'itération i , tel

$$\text{que } \varepsilon_i = \sum \left[\left(\frac{\delta \psi^i}{\delta x} \right)^2 + \left(\frac{\delta \psi^i}{\delta y} \right)^2 + \left(\frac{\delta \psi^i}{\delta z} \right)^2 \right]. \text{ Nous considérerons que}$$

l'algorithme a convergé lorsque la différence relative entre deux itérations au niveau de ce

$$\text{terme d'énergie est inférieure à } 10^{-5} : \left| \frac{\varepsilon^{i+1} - \varepsilon^i}{\varepsilon^i} \right| \leq 10^{-5}.$$

C. Calcul de l'épaisseur corticale

1. Schéma général

A ce niveau, nous avons la valeur de la fonction ψ en tout point de la substance grise. En un point P_1 de l'interface substance grise / LCR, l'épaisseur corticale est définie comme la longueur de la ligne de champ reliant ce point au point P_2 , qui est son image par la transformation conforme. Pour tout point du chemin reliant P_1 et P_2 , l'épaisseur corticale est unique et est égale à la longueur du chemin P_1P_2 . On peut donc calculer une épaisseur corticale en débutant par un point P quelconque du ruban cortical et en suivant les lignes de champ partant de P et rejoignant les interfaces substance grise / substance blanche et substance grise / LCR.

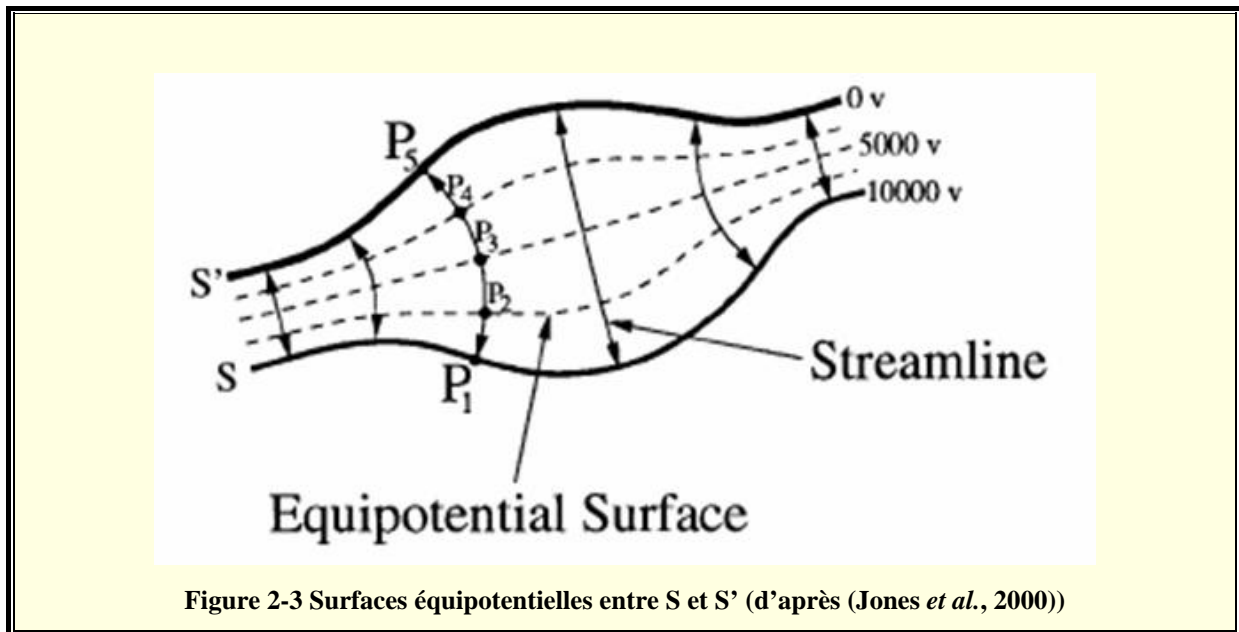
Pour calculer l'épaisseur corticale, nous utilisons un algorithme de type « algorithme gourmand ». L'ensemble des points de la substance grise est stocké dans une liste L . Tant

que L n'est pas vide, nous retirons son premier élément P , et calculons la ligne de champ partant de P , ainsi que l'épaisseur correspondante. Du fait que, pour un point donné du ruban cortical, il existe une seule ligne de champ passant par ce point, tous les points rencontrés sur le chemin passant par P ont la même EC, qui est la longueur de la ligne de champ. Nous pouvons donc affecter l'EC à P et à tous les points rencontrés sur la ligne de champ, et donc directement les retirer de L . Cela permet de diminuer le temps de calcul en évitant de devoir calculer l'EC en considérant les points les uns après les autres.

Nous décrivons ci-dessous comment le suivi des lignes est effectué. Nous verrons aussi comment nous exploitons l'effet de volume partiel pour obtenir un calcul plus précis de l'EC.

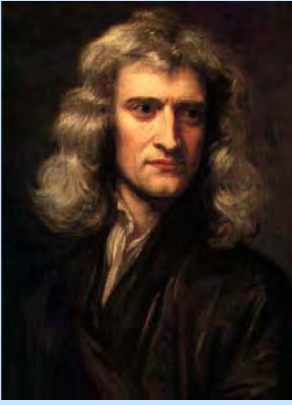
2. Suivi des lignes de champ

Pour calculer l'épaisseur corticale associée au chemin passant par un voxel donné de la substance grise, nous suivons la ligne de champ partant de ce voxel dans les deux directions : depuis ce point jusqu'à l'interface substance grise / substance blanche, et depuis ce point jusqu'à l'interface substance grise / LCR. Soit P_3 un point de départ (Figure 2-3), nous allons d'abord reconstituer le chemin $P_3 \rightarrow P_2 \rightarrow P_1$ jusqu'à l'interface substance grise / substance blanche, puis le chemin $P_3 \rightarrow P_4 \rightarrow P_5$ jusqu'à l'interface substance grise / LCR.



$P_3(x,y,z)$ appartient à la surface équipotentielle $\psi_3 = \psi(x,y,z)$. La ligne de champ est

orthogonale à ψ_3 , sa direction est donc définie par le vecteur unité $\vec{N} = \frac{\vec{\nabla} \psi}{\|\vec{\nabla} \psi\|}$. On



Sir Isaac Newton (1643 – 1727) est un philosophe, mathématicien, physicien et astronome anglais. Outre son apport à la mécanique grâce à la loi universelle de la gravitation, il est aussi connu pour ses travaux mathématiques, notamment la généralisation du théorème du binôme et l'invention dite de la méthode de Newton (ou méthode de Newton-Raphson) permettant de trouver des approximations d'un zéro (ou racine) d'une fonction d'une variable réelle à valeurs réelles.⁶

détermine le point P_4 suivant (vers P_5) par la méthode de Newton, c'est-à-dire : $\vec{P}_3 P_4 = -\beta \cdot \vec{N}$, avec $0 < \beta \leq 1$ (Le signe négatif est dû au fait que l'on va dans le sens des potentiels décroissants ; dans l'autre sens, on aurait $\vec{P}_3 P_2 = \beta \cdot \vec{N}$). β désigne le pas d'avancée de l'algorithme ; nous avons choisi $\beta=0,5$ comme suggéré par (Hutton *et al.*, 2008).

Si P_4 appartient encore au ruban cortical, on réitère en partant de P_4 . Sinon, P_4 appartient à l'interface, l'algorithme s'arrête, et reprend à partir du point P_3 vers l'autre interface.

La description de l'algorithme de suivi de ligne de champ a été faite dans le cas idéal où les points P_0 et P_5 situés en bout de lignes de champ appartiennent

chacun à une des deux interfaces. Dans le cas réel, les interfaces ne sont pas forcément bien délimitées. Dans la plupart des cas, le point P_4 se situe dans la substance grise, et le point P_5 dans la substance blanche. A partir de ces deux points, il est toutefois possible de trouver un point intermédiaire qui se trouve virtuellement sur l'interface ; nous décrivons la marche à suivre ci-dessous.

3. Longueur floue aux interfaces

Reprenons l'exemple précédent où P_4 se situe dans la substance grise et P_5 dans la substance blanche. Grossièrement, nous allons considérer que plus P_4 sera situé loin de l'interface réelle substance grise / substance blanche, plus sa probabilité d'appartenir à de la substance grise sera élevée ; cette probabilité diminuera d'autant plus que P_4 sera proche de l'interface. De manière analogue, plus P_5 sera situé loin de l'interface réelle substance grise / substance blanche, plus sa probabilité d'appartenir à de la substance grise sera faible ; cette probabilité augmentera d'autant plus que P_5 sera proche de l'interface.

⁶ Portrait de Newton par Godfrey Kneller (1689). Texte inspiré de http://fr.wikipedia.org/wiki/Isaac_Newton

Nous faisons aussi l'hypothèse qu'au niveau du point virtuel situé à l'intersection de la droite ($P_4 P_5$) et de l'interface réelle, la probabilité d'appartenir à la substance grise est égale à 0,5. Soit P_{4-5} ce point intermédiaire ; il appartient au segment $[P_4 P_5]$, donc il existe un unique réel α tel que $P_{4-5} = (1-\alpha) P_4 + \alpha P_5$.

Soit π_4 , π_5 et π_{4-5} les probabilités respectives continues (c'est-à-dire issues de l'algorithme de segmentation) que P_4 , P_5 et P_{4-5} appartiennent à la substance grise. Supposons qu'il existe une relation linéaire entre la position d'un point du segment $[P_4 P_5]$ et sa probabilité d'appartenir à la substance grise, on aura donc $\pi_{4-5} = (1-\alpha) \pi_4 + \alpha \pi_5$. D'autre part, par construction du point P_{4-5} , on a $\pi_{4-5} = 0,5$. Donc $(1-\alpha) \pi_4 + \alpha \pi_5 = 0,5$, donc $\alpha = \frac{\pi_4 - 0,5}{\pi_4 - \pi_5}$.

Reprenons la procédure de suivi des lignes de champ décrite précédemment. Cette procédure s'arrête dès qu'elle trouve un point (P_5) qui n'appartient plus à la substance grise. En utilisant la méthode que nous venons de décrire, le point P_{4-5} est déterminé en calculant la valeur de α puis la position de P_{4-5} par $P_{4-5} = (1-\alpha) P_4 + \alpha P_5$. Enfin, on le substitue à P_5 pour obtenir une EC calculée plus proche de l'EC réelle.

D. Représentation des informations

Nous venons de décrire la méthode de calcul d'EC qui fournit en sortie une carte 3D d'EC, dans l'espace natif ou dans l'espace MNI, donnant pour chaque voxel de la substance grise l'EC qui lui est associée. Nous présentons ci-dessous deux possibilités fournies par notre outil pour représenter les informations contenues dans cette carte, suivant que l'on désire une simple sortie graphique ou plutôt un ensemble de valeurs quantitatives.

1. Représentation graphique

Les cartes d'EC sont classiquement représentées avec un code couleur coupe par coupe (Figure 2-4), ou en projection sur l'espace MNI.

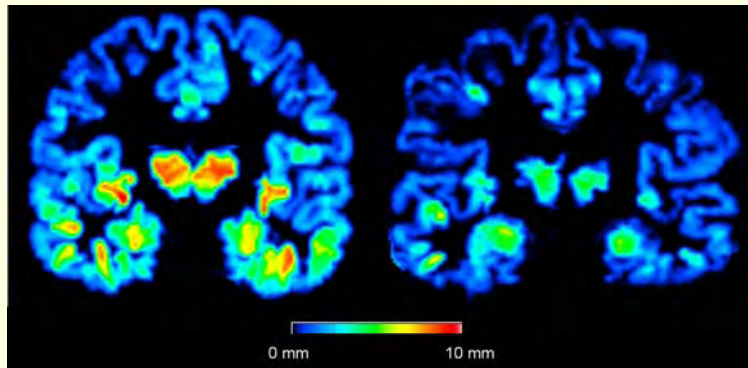


Figure 2-4 Coupes coronales de cartes d'EC

A gauche, coupe coronale de la carte d'EC d'un sujet sain de 65 ans. A droite, celle d'un patient MA du même âge. On constate à l'œil nu des différences très importantes, notamment au niveau des hippocampes

Il est aussi possible de calculer des cartes de différences soit entre deux groupes, soit entre un individu et un groupe.

La représentation entre deux groupes est effectuée de la manière suivante. Soient G_1 et G_2 deux groupes d'individus (chaque groupe pouvant ne comporter qu'un seul individu). Après calcul des cartes d'EC pour chaque individu et recalage dans l'espace MNI, deux cerveaux moyens M_1 et M_2 sont calculés (un par groupe) en effectuant une moyenne d'EC en chaque voxel à travers le groupe. La carte D de différence est alors calculée par différence entre M_1 et M_2 et au niveau de chaque voxel (Figure 2-5).

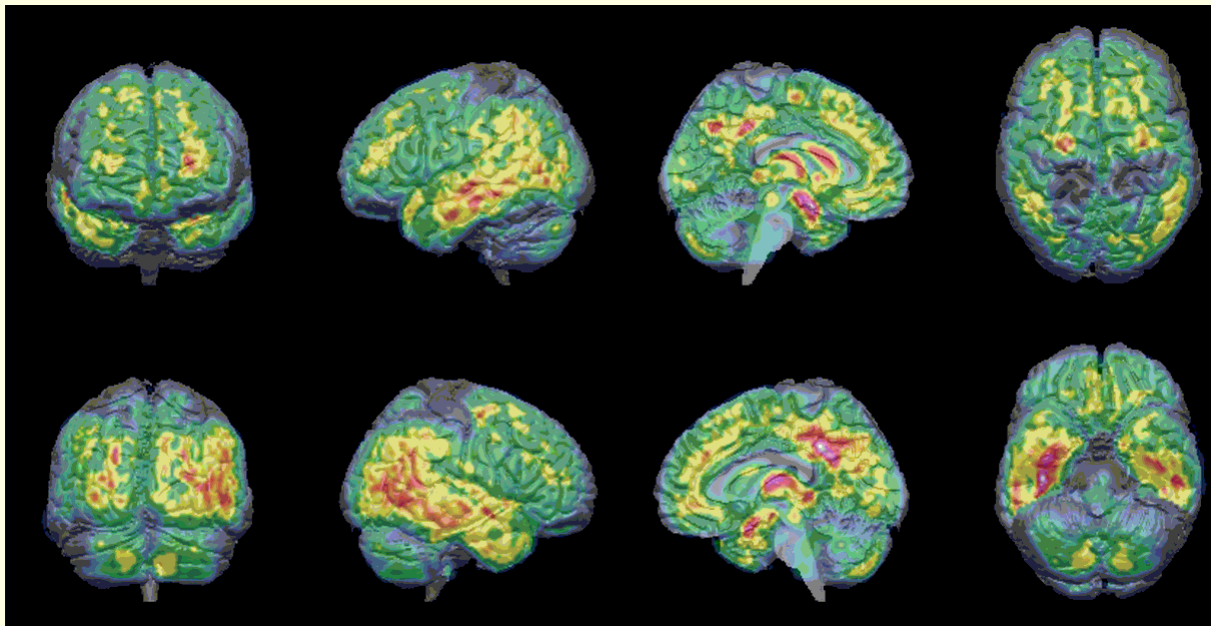


Figure 2-5 Exemple de carte des différences (ici entre 100 sujets sains et 100 patients MA)

Lorsque l'on veut comparer un seul individu à un groupe, il est possible de calculer une carte de Z-score. Il suffit pour cela de calculer, en chaque voxel, la moyenne μ et la déviation standard σ des valeurs d'EC pour le groupe référence, puis de calculer le z-score correspondant à la valeur x d'EC en ce voxel pour l'individu à comparer : $z = \frac{x - \mu}{\sigma}$. On représente alors graphiquement la valeur de z en chaque voxel (Figure 2-9).

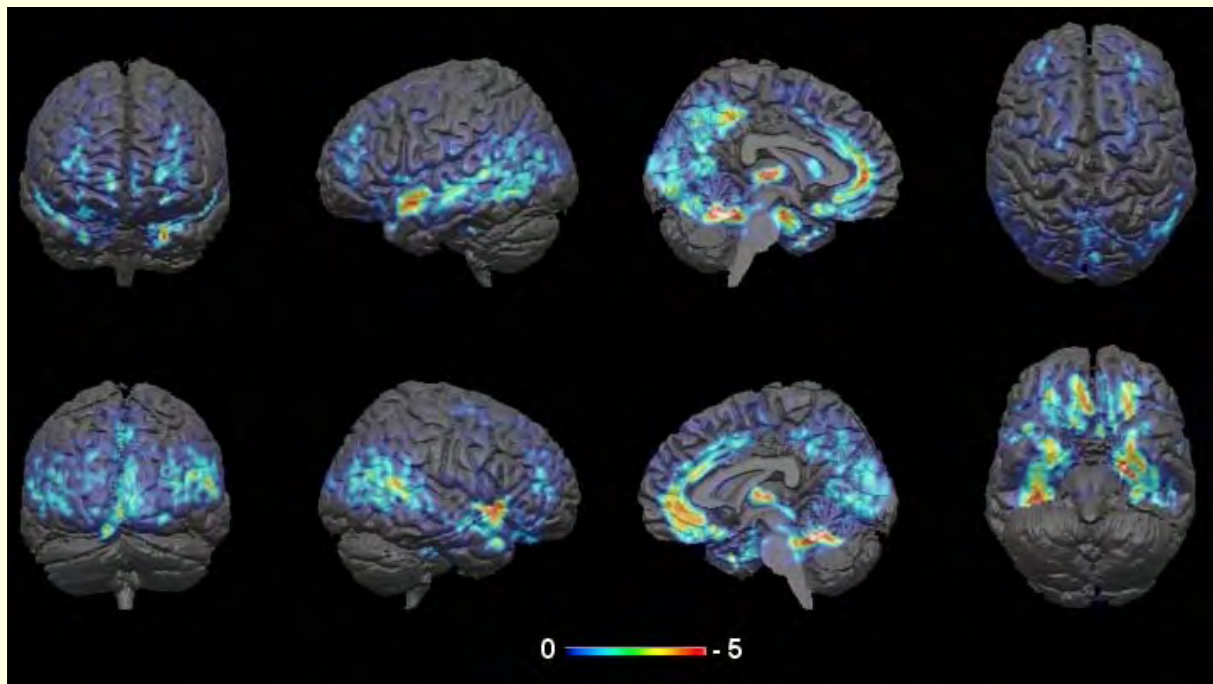


Figure 2-6 Carte de z-score

Illustration d'une carte de z-score obtenue en comparant un sujet MCIp à un groupe de 30 sujets MCIs

2. Epaisseur corticale moyenne par région d'intérêt

Pour notre application principale qui est, rappelons-le, de détecter des atrophies en utilisant l'EC et d'en avoir une estimation quantitative ainsi qu'une localisation, nous proposons de synthétiser l'information contenue dans la carte 3D d'EC en une série d'indices quantitatifs locaux, selon trois modalités :

- L'utilisateur peut lui-même délimiter sur l'espace MNI une région d'intérêt, dans laquelle nous calculons la moyenne d'EC.
- Une valeur moyenne d'EC est calculée pour chacune des 96 (2×48) aires de Brodmann, ou pour chacun des 108 (2×54) gyri. Pour cela, nous projetons sur la carte d'EC du sujet (préalablement recalée sur l'espace MNI) l'un des deux atlas (aires de Brodmann ou gyri) fournis par le logiciel MRICro⁷. Une EC moyenne est alors calculée pour chaque aire de Brodmann (ou chaque gyrus).

⁷ <http://www.sph.sc.edu/comd/rorden/mricro.html>

- L'utilisateur peut créer des regroupements d'aires de Brodmann (ou de gyri), et une épaisseur moyenne est alors calculée pour chacun de ces regroupements.

E. Validation de la méthode

Localisation de l'atrophie :

La validation de notre méthode vis-à-vis de la localisation d'atrophie a été effectuée en utilisant des atrophies simulées. En bref, les données de validation (mises à disposition par l'équipe de l'Université McGill de Montréal (Québec), et décrites dans (Lerch *et al.*, 2005)) sont constituées par les images de 50 sujets sains, partagés en deux groupes de 25 sujets (les deux groupes ne présentant pas à l'origine de différence significative d'EC entre eux, l'EC ayant été mesurée par la méthode de (Lerch *et al.*, 2005)). Sur les images d'un des deux groupes, une atrophie d'environ 1mm a été simulée par morphologie mathématique dans le gyrus temporal supérieur droit.

Nous avons mesuré l'EC sur ces 50 sujets en utilisant notre méthode, puis calculé les épaisseurs moyennes en utilisant le découpage en gyri. Nous avons ensuite comparé les épaisseurs moyennes de chaque gyrus entre les deux groupes en utilisant un seuil statistique corrigé pour les comparaisons multiples par une méthode de Bonferroni ($p=0,05/108$). La seule différence significative a été retrouvée au niveau du gyrus temporal supérieur droit ($p<0,00001$), validant ainsi la capacité de notre méthode à localiser des atrophies.

Pour illustrer les différences entre les deux groupes, nous avons calculé une carte des différences relatives (Figure 2-7).

Quantification de l'atrophie :

Nous avons confirmé la capacité de notre méthode à quantifier des atrophies en menant une étude sur l'atrophie liée au vieillissement normal sur la population OASIS (cf Annexe 3).

Nous avons aussi validé notre méthode en utilisant notre propre logiciel de simulation d'atrophie (présenté en Annexe 1), que nous avons déjà utilisé pour évaluer la méthode

SIENA (cf. Partie 1, Chapitre 2, paragraphe B.2). Les résultats de cette validation sont présentés en Annexe 2.

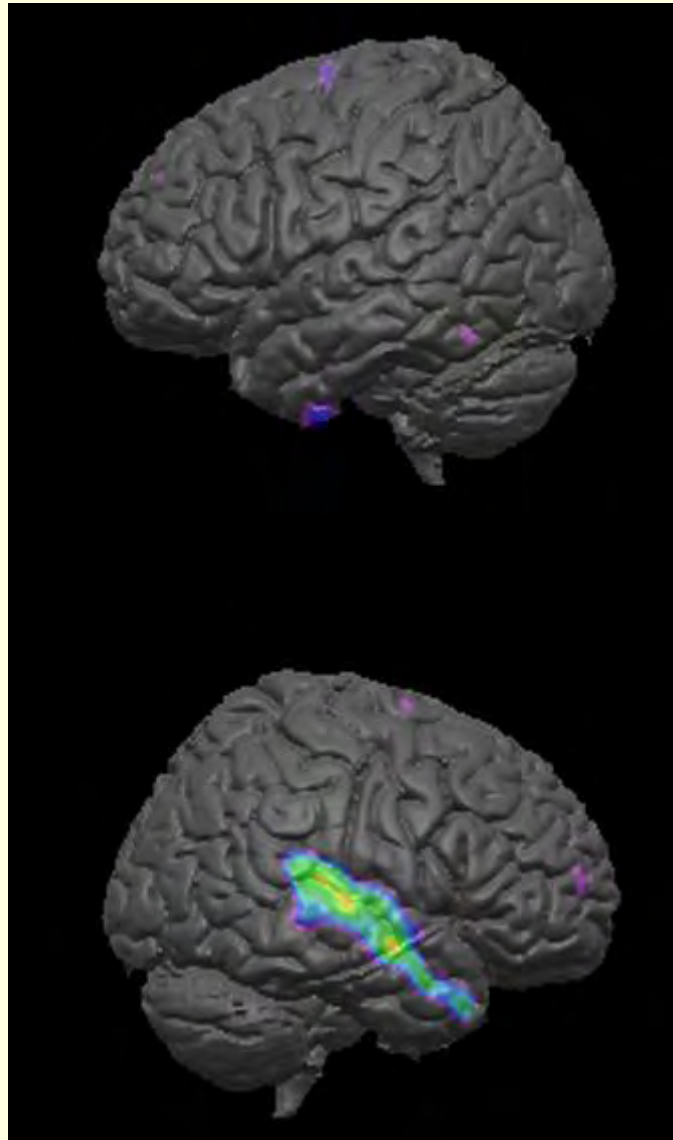


Figure 2-7 Carte des différences relatives d'EC entre sujets normaux et sujets avec atrophie simulée

Les différences les plus importantes sont bien retrouvées au niveau du gyrus temporal supérieur droit

Chapitre 3. Index d'atrophie individuel : le Normalized Thickness Index

A partir des mesures d'EC effectuées avec la méthode décrite précédemment, nous avons mis au point un indice d'atrophie quantitatif permettant de placer un sujet donné sur un continuum allant du stade sain au stade pathologique, et ce pour l'ensemble des pathologies neurodégénératives / développementales sous la condition que la pathologie ait une signature anatomique (i.e. un profil d'atrophie sensiblement commun à tous les sujets souffrant de cette maladie).

Nous allons supposer, dans la description de cet indice, que chaque sujet peut être décrit par son âge et un ensemble de p mesures locales d'EC. Ces mesures peuvent être, par exemple, les 96 valeurs d'EC moyenne dans chaque aire de Brodmann, ou les 108 mesures d'EC moyenne dans les gyri.

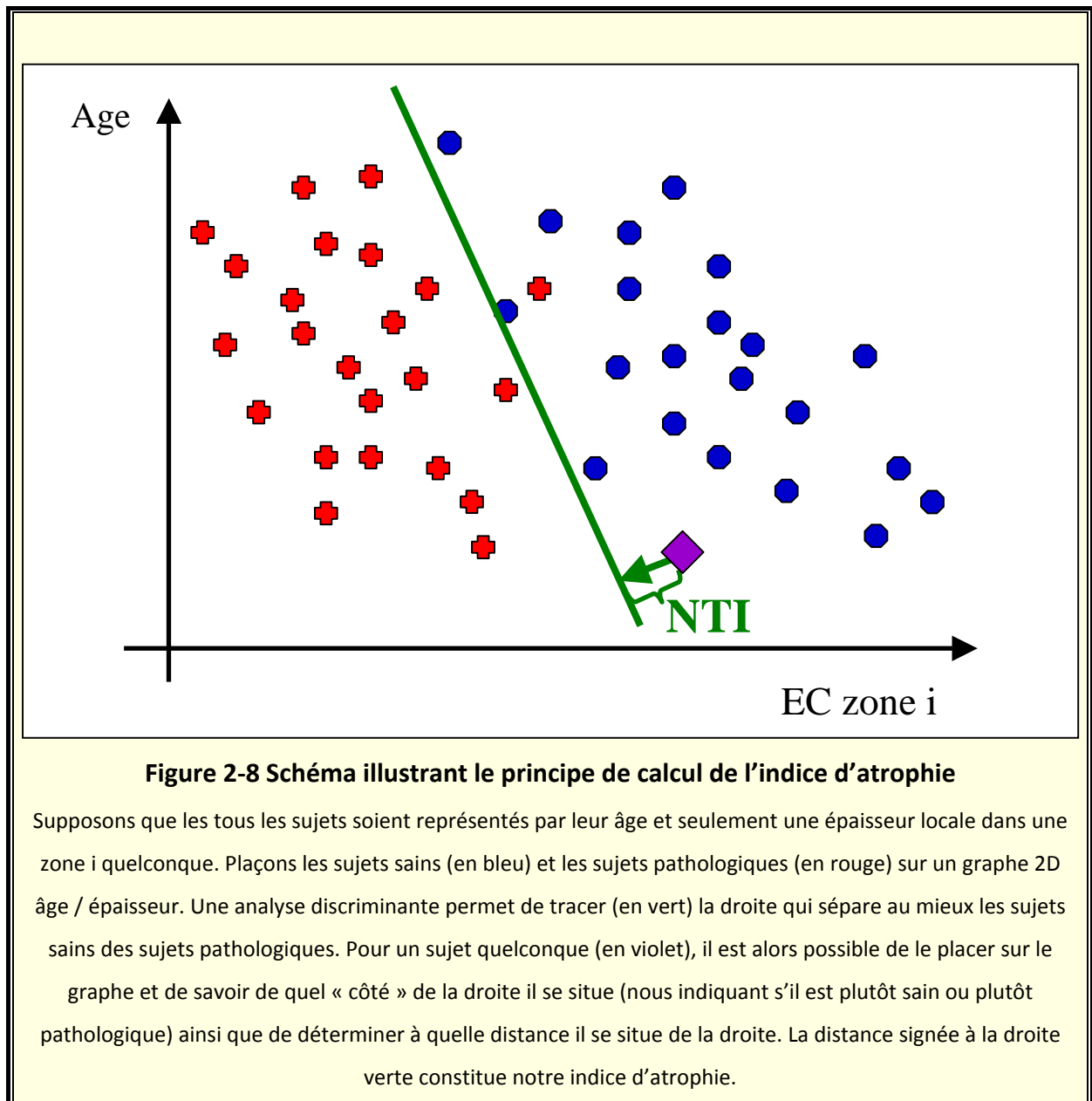
A. Schéma général

L'idée est la suivante : étant donné un sujet, nous allons comparer son profil d'EC aux profils des sujets sains et des sujets pathologiques, et regarder de quel type de profil il se rapproche le plus.

Deux techniques simples sont utilisées de manière classique pour mettre en œuvre ce principe de comparaison à des ensembles d'apprentissage : les arbres de décision et les analyses discriminantes. Nous avons préféré utiliser une analyse discriminante car nous pouvons obtenir, grâce à la fonction discriminante, une valeur quantitative représentant la position du sujet testé par rapport aux deux groupes d'apprentissage. Cela nous permettra d'obtenir un indice quantitatif d'atrophie, plutôt qu'une simple valeur binaire indiquant de quel groupe le sujet se rapproche le plus (Figure 2-8).

La Figure 2-8 décrit le principe de calcul générique de notre indice d'atrophie dans le cas simple où chaque sujet est décrit par son âge et une épaisseur locale quelconque ; ce principe reste valable si les sujets sont décrits par leur âge et par plusieurs valeurs locales

d'EC. Nous avons dit que nous avons à disposition p valeurs locales d'EC pour chaque sujet. Il est donc possible de calculer autant d'indices d'atrophie différents que de combinaisons de k valeurs moyennes parmi les p , $k=1\dots p$. Nous pourrions en fait prendre l'ensemble des p valeurs moyennes. Toutefois, cette procédure ne serait pas optimale, car certaines zones peuvent ne différer que très peu en termes d'EC entre les sujets sains et les sujets pathologiques, et n'apporter que peu d'information dans l'analyse discriminante ; elles devraient donc en être exclues. En toute logique, il sera judicieux de choisir la combinaison de valeurs pour laquelle l'indice correspondant permettra de séparer au mieux les sujets sains des sujets pathologiques. L'optimisation du choix de zones sera décrite dans le paragraphe C.



Nous décrivons ci-dessous la procédure générique de calcul de notre indice d'atrophie, que nous avons nommé **Normalized Thickness Index** ou **NTI**.

B. Calcul générique du NTI

Ce calcul suppose que nous ayons à notre disposition les p valeurs moyennes d'EC pour deux groupes d'individus (groupe 1 : sujets sains et groupe 2 : sujets pathologiques). Pour un apprentissage correct, on supposera que chacun des 2 groupes est constitué d'au moins 50 sujets. Plaçons-nous dans le cas simple où les deux groupes ont le même nombre de sujets. Soient N_{app} ce nombre, et $i_1...i_k$ une combinaison quelconque de k valeurs moyennes parmi les p valeurs possibles.

Procédure générale : Chaque sujet S est représenté par les k mesures locales d'EC ($V_{i_1,s}, \dots, V_{i_k,s}$) et par son âge ($V_{i_{k+1},s}$). Notons que l'âge doit absolument être pris en compte, puisque l'EC décroît avec l'âge indépendamment de la pathologie (Salat *et al.*, 2004). En se basant sur les deux groupes d'apprentissage des N_{app} sujets sains et N_{app} sujets pathologiques, la fonction discriminante se calcule de la manière suivante. Soit μ_1 le vecteur des moyennes d'EC dans les k zones pour les sujets sains et μ_2 le vecteur correspondant pour les sujets

pathologiques :
$$\mu_1 = \begin{pmatrix} \frac{1}{N_{app}} \sum_{sujets\ sains} V_{i_1,s} \\ \dots \\ \frac{1}{N_{app}} \sum_{sujets\ sains} V_{i_k,s} \end{pmatrix}, \mu_2 = \begin{pmatrix} \frac{1}{N_{app}} \sum_{sujets\ pathologiques} V_{i_1,s} \\ \dots \\ \frac{1}{N_{app}} \sum_{sujets\ pathologiques} V_{i_k,s} \end{pmatrix}.$$
 Notons Σ la

matrice $(k+1) \times (k+1)$ de variance-covariance des EC locales, de terme général :

$$\Sigma_{ab} = \frac{1}{2 * N_{app} - 2} \left(\sum_{sujets\ sains} (V_{ia,s} - \mu_a) \cdot (V_{ib,s} - \mu_b) + \sum_{sujets\ pathologiques} (V_{ia,s} - \mu_a) \cdot (V_{ib,s} - \mu_b) \right).$$

La fonction discriminante d'un vecteur x se calcule alors par :

$$f(X) = 2(\mu_2 - \mu_1)^t \Sigma^{-1} X - (\mu_2^t \Sigma^{-1} \mu_2 - \mu_1^t \Sigma^{-1} \mu_1)$$

L'indice d'atrophie d'un sujet S est obtenu en appliquant la fonction discriminante au vecteur décrivant ce sujet.

Normalisation : Pour faciliter l'interprétation de notre indice d'atrophie, nous avons choisi de normaliser la fonction discriminante en centrant le groupe d'apprentissage des sujets sains sur la valeur « 1 » et celui des sujets pathologiques sur « -1 ». Pour ce faire, l'expression précédente de la fonction discriminante a été légèrement modifiée de la manière suivante :

$$f(X) = \frac{1}{(\mu_2 - \mu_1)^t \Sigma^{-1} (\mu_2 - \mu_1)} \left[2(\mu_2 - \mu_1)^t \Sigma^{-1} X - (\mu_2^t \Sigma^{-1} \mu_2 - \mu_1^t \Sigma^{-1} \mu_1) \right]. \text{ Ainsi,}$$

un sujet sain « classique » aura un indice d'atrophie proche de 1, et un sujet pathologique « classique » aura un indice d'atrophie proche de -1.

Indépendance par rapport aux groupes d'apprentissage : Pour diminuer la dépendance de l'indice d'atrophie vis-à-vis des groupes d'apprentissage, nous avons procédé de la sorte. Considérons un sujet quelconque S pour lequel nous voulons calculer son indice d'atrophie. Nous avons tiré au hasard 50 sujets sains parmi les N_{app} et 50 sujets pathologiques parmi les N_{app} . Nous avons calculé la fonction discriminante normalisée correspondant à ces deux sous groupes d'apprentissage, appliqué cette fonction au vecteur de valeurs décrivant le sujet S, et obtenu un indice intermédiaire, que nous avons mémorisé. Cette procédure a été répétée 100 fois, en choisissant chaque fois au hasard les sous groupes d'apprentissage et en stockant à chaque fois l'indice intermédiaire obtenu. Au final, nous obtenons 100 indices intermédiaires ; l'indice d'atrophie final correspondant au sujet S est alors la moyenne de ces 100 indices intermédiaires.

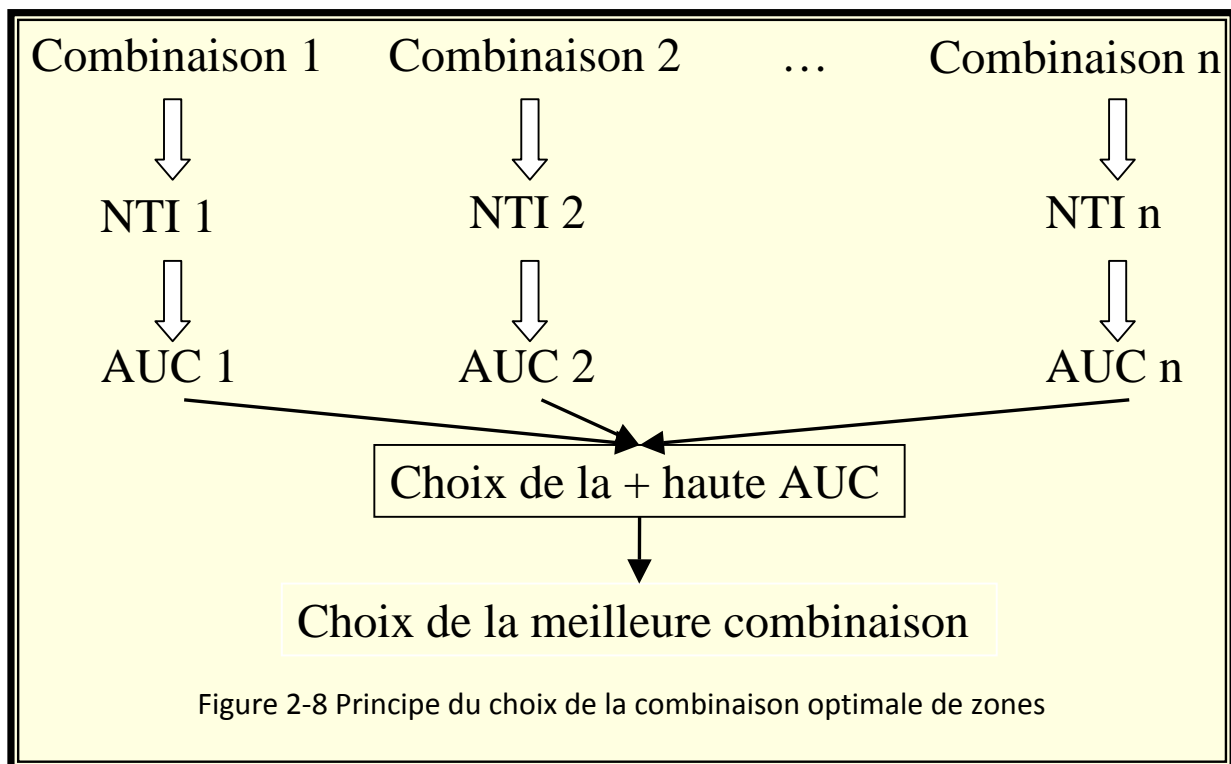
Nous avons décrit ci-dessus la procédure générale de calcul du NTI en utilisant k valeurs locales d'EC parmi les p ainsi que l'âge. Nous expliquons dans la partie suivante comment nous avons déterminé un sous-ensemble optimal de zones.

C. Choix des zones

Pour optimiser le choix de zones, nous sommes partis de l'objectif principal pour lequel le NTI a été mis au point : distinguer au mieux les sujets sains des sujets pathologiques. La meilleure combinaison de zones sera celle qui, sur deux nouveaux groupes de N_{test} sujets sains et de N_{test} sujets pathologiques indépendants des sujets utilisés pour le calcul générique du NTI, permettra de les distinguer au mieux.

Pour chaque combinaison de zones, le NTI correspondant est calculé pour les N_{test} sujets sains et les N_{test} sujets pathologiques en utilisant la procédure précédente. Nous mesurons alors la capacité de ce NTI à distinguer les deux groupes grâce à une Receiver Operating Curve (courbe ROC), plus précisément par le calcul de l'aire sous la courbe ROC (AUC).

Nous choisissons enfin la combinaison pour laquelle le NTI correspondant présente la meilleure AUC (Figure 2-8).



Chapitre 4. Discussion

La pratique clinique nécessite une méthode de mesure de l'atrophie qui soit rapide, automatique et précise. Pour répondre à ce besoin, nous avons choisi d'aborder le problème par l'intermédiaire de la mesure de l'épaisseur corticale, et avons développé la méthode présentée dans ce chapitre. Cette méthode est rapide : le calcul de l'EC nécessite environ 20 minutes sur un ordinateur de bureau standard. Elle est aussi entièrement automatique : l'utilisateur fournit une image IRM 3D et obtient une carte d'EC sans avoir à intervenir lors de l'exécution. Enfin, à partir d'un groupe d'IRM comportant des atrophies simulées, nous avons montré que cette méthode était entièrement adaptée à des problèmes de mesure d'atrophie cérébrale. Ceci a aussi été confirmé par l'étude que nous avons menée pour mettre en évidence l'atrophie liée au vieillissement normal sur la population OASIS (cf Annexe 3).

Lors de la conception et de l'implémentation de notre méthode, nous avons fait certains choix, souvent par souci d'efficacité en recherchant à optimiser le rapport précision / temps. Ces choix n'ont pas toujours été faits en testant toutes leurs alternatives, parce que nous avons préféré privilégier l'application de notre méthode à des problèmes cliniques concrets en mettant de côté les questions méthodologiques qui ne nous semblaient pas critiques quant à la fiabilité et à la robustesse de la méthode. Nous reportons toutefois ci-dessous les différents points qui pourraient être ajustés par un travail futur, en étudiant leur répercussion sur les mesures d'EC.

Masque du cerveau : Nous avons vu que nos algorithmes d'extraction du cerveau ne permettaient pas dans tous les cas d'éliminer les zones parasites, ce qui affecte la précision de mesure des EC. Le travail de J. Neuville (Neuville, 2008) a mis en évidence que l'algorithme *Brain Surface Extractor* (Shattuck *et al.*, 2002) est plus performant que le nôtre ; la réimplémentation de cet algorithme nécessitera un travail futur.

Segmentation : L'algorithme de segmentation utilisé fournit des résultats satisfaisants lorsque les images sont de bonne qualité ; lorsque les images sont bruitées ou présentent peu de contraste, les cartes de segmentation sont toutefois peu probables (Figure 2-9).

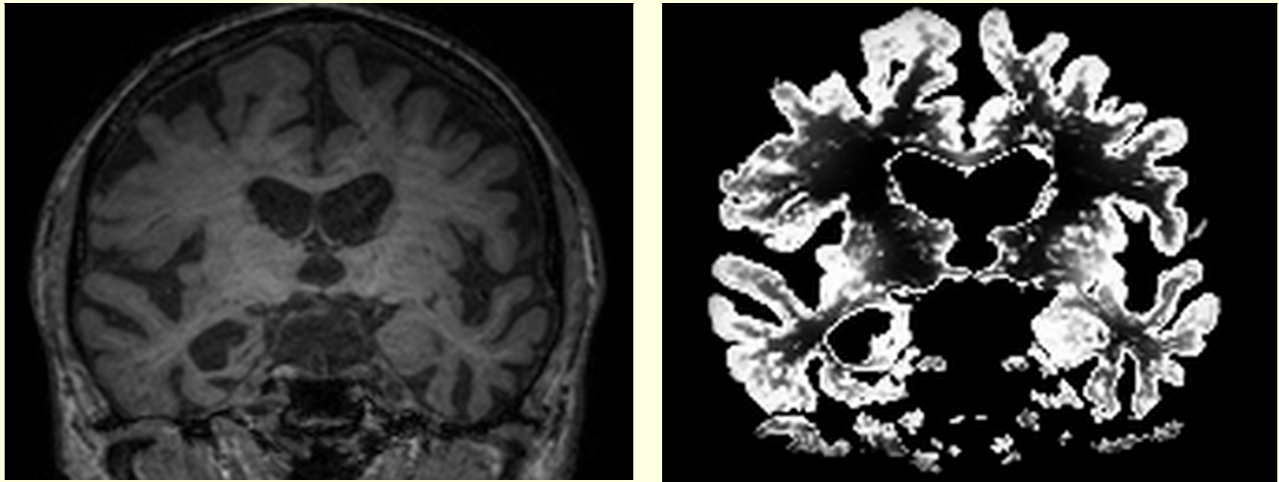


Figure 2-9 Mauvaise segmentation due à une image de mauvaise qualité

A gauche, image originale ; à droite, carte de probabilité de substance grise issue de la segmentation

Le calcul de l'EC sur ces images ne peut être effectué, car les résultats fournis seraient aberrants. Ashburner et al (Ashburner *et al.*, 2005) ont proposé une nouvelle version de l'algorithme de segmentation, et il serait intéressant de tester les performances de ce nouvel algorithme sur ces images de faible qualité. Nous étudions actuellement l'intégration de ce nouvel algorithme dans notre méthode (A. Biganzoli, communication personnelle). Nous étudions aussi la possibilité d'amener une amélioration supplémentaire au niveau de la correction d'inhomogénéité. En effet, Arnold et al (Arnold *et al.*, 2001) ont montré que l'algorithme d'estimation des inhomogénéités de champ intégré dans la segmentation SPM était bien moins performant que l'algorithme N3 (Sled *et al.*, 1998). Le code de cet algorithme est disponible gratuitement en ligne (<http://www.bic.mni.mcgill.ca/software/N3/>). Il devrait être aisé de remplacer, dans l'algorithme de segmentation de SPM, l'algorithme d'estimation du champ d'inhomogénéité par l'algorithme N3, et de tester les répercussions de ce changement sur les performances de notre méthode.

Algorithme de Jacobi : Nous avons décidé de laisser les images à leur résolution initiale sans effectuer de suréchantillonnage. Or, intuitivement, on conçoit que la résolution spatiale conditionne le « nombre » de surfaces intermédiaires que nous pouvons retrouver entre les deux interfaces, et suréchantillonner les cartes avant de résoudre l'équation de Laplace permettrait dans une certaine mesure d'augmenter ce « nombre » (Figure 2-9). Cependant, le suréchantillonnage est un problème complexe, notamment au niveau des zones présentant des niveaux de gris hétérogènes, comme les interfaces. Si la méthode de suréchantillonnage est mal conçue, on peut aboutir à des interfaces non représentatives de la réalité et fausser les mesures d'EC. Nous n'avons pas eu le temps de réfléchir à une méthode fiable de suréchantillonnage des volumes, mais un travail futur sur ce sujet pourrait améliorer la précision de mesure de l'EC.

Du point de vue théorique, la précision de notre méthode ne doit pas être influencée par les valeurs de potentiel virtuel que nous attribuons aux interfaces. Cependant, du fait que l'on travaille dans le domaine discret, il n'est pas impossible que ces valeurs affectent la précision de l'algorithme. Nous n'avons pas testé cette influence, car nous avons estimé que la « différence de potentiel » (10 000V – 0V) était suffisante pour assurer la précision de l'algorithme. Il serait toutefois bon de s'en assurer en mesurant, pour un même sujet, les cartes d'EC correspondant à diverses différences de potentiel et en les comparant.

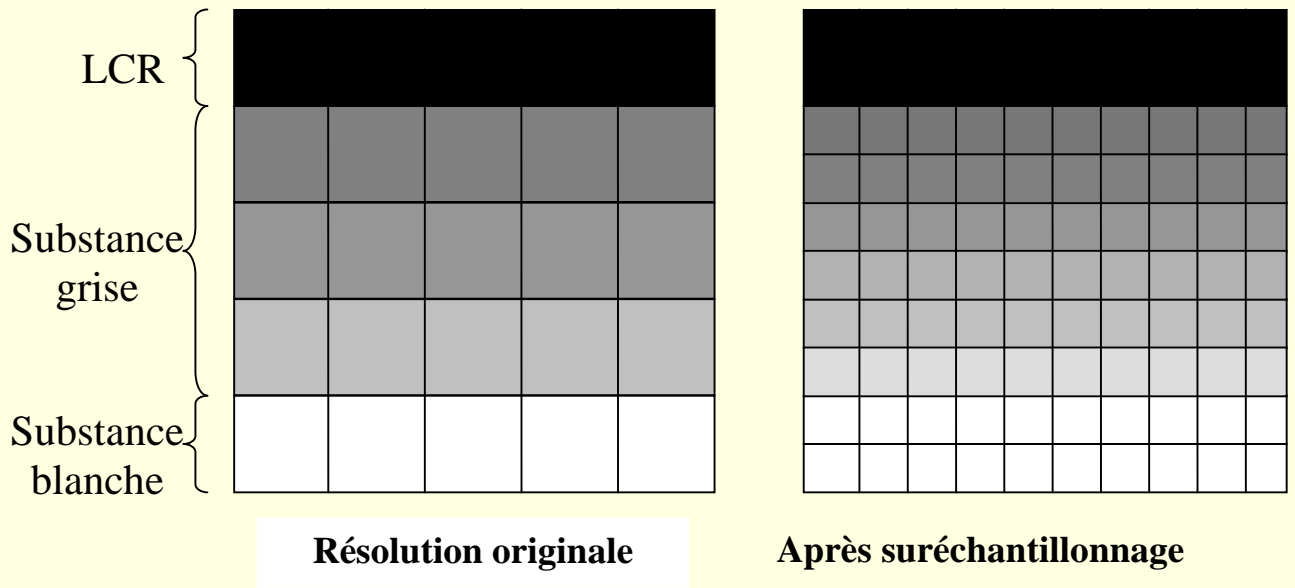


Figure 2-9 Illustration du suréchantillonnage sur la précision de la résolution de l'équation de Laplace

Nous représentons ici un schéma simplifié 2D d'un ruban cortical. Si nous affectons à tous les voxels du LCR la couleur noire et à tous ceux de la substance blanche la couleur blanche, alors la résolution de l'équation de Laplace dans le ruban cortical donnera un dégradé des tons de gris. Dans la résolution originale où le ruban cortical contient trois couches de voxels (schéma de gauche), on obtiendra trois tons de gris. Si on suréchantillonne (schéma de droite) d'un facteur 2, alors on obtiendra deux fois plus de tons de gris. Pour une configuration spatiale simplifiée comme celle-ci, cela n'affectera pas la précision du suivi des lignes de champ ; toutefois, pour une géométrie plus complexe telle que celle d'un ruban cortical réel, le suivi des lignes de champ sera plus précis.

Le temps de calcul de l'équation de Laplace constitue environ 25% du temps total de l'algorithme. Ce calcul est assez facilement parallélisable (Larrouturou *et al.*), ce qui permettrait de réduire le temps imparti à cette partie de l'algorithme. Nous noterons toutefois que la mise en pratique de ce calcul parallèle nécessite de prendre en compte l'architecture matérielle sur laquelle les algorithmes sont exécutés, ce qui demande une certaine compétence dans le domaine du calcul parallèle. Nous avons donc décidé de réserver cette amélioration pour un travail futur.

Suivi des lignes de champ : Le suivi des lignes de champ s'effectue en utilisant une méthode de Newton. Il existe des méthodes plus précises, comme par exemple la méthode de Runge-

Kutta. Ces méthodes sont toutefois légèrement plus coûteuses en temps de calcul ; nous avons donc préféré ne pas les utiliser, mais leur intégration dans nos algorithmes serait aisée.

Longueur aux interfaces : Nous avons mis au point un calcul de longueur aux abords d'une interface. Cette solution est assez simple et grossière. Une meilleure solution pourrait consister à calculer une épaisseur floue aux interfaces selon une méthode proposée par le Pr. Isabelle Bloch (Bloch, 2007). Pour effectuer ce calcul, nous devons changer les règles que nous avons utilisées pour établir les cartes d'appartenance binaires. Pour un niveau de probabilité α ($\alpha \in [0;1]$), tous les voxels ayant une probabilité d'appartenance à la substance grise supérieure à α seront étiquetés comme « voxels de la substance grise » ; sinon, ils seront étiquetés comme appartenant à la substance blanche ou au LCR (en fonction de leur probabilité d'appartenir à la substance blanche ou au LCR). L'algorithme de calcul de l'EC se poursuit alors. Pour un voxel donné, on obtiendra, pour un niveau α donné, une longueur l_α (éventuellement égale à 0 si le voxel n'appartient pas à la substance grise étant donné le niveau α). Après calcul en ce voxel de $l_\alpha \forall \alpha$, l'EC floue associée se calcule de la

manière suivante : $EC = \frac{\int_0^1 \alpha \cdot l_\alpha \cdot d\alpha}{\int_0^1 \alpha \cdot d\alpha}$. En pratique, α n'est pas une variable continue, et on

calcule l_α pour différentes valeurs données de α entre 0 et 1. Bien que cette technique soit très séduisante, nous avons préféré ne pas l'utiliser car elle serait plus coûteuse en temps que notre solution.

Malgré certaines améliorations qui pourraient être apportées à notre méthode de mesure de l'EC, les validations effectuées ont montré que **nous mesurons l'EC avec robustesse et précision**. La validation sur atrophie simulée a montré que notre méthode était **adaptée à la localisation et la quantification d'atrophie** en études de groupes.

Nous avons décrit une procédure simple qui permet, étant donné une pathologie neurodénégérative ou développementale présentant une signature anatomique (c'est-à-dire un profil d'atrophie sensiblement commun à tous les patients souffrant de cette maladie),

de calculer un indice d'atrophie individuel que nous avons nommé Normalized Thickness Index ou NTI.

Cet indice est relativement **simple à interpréter** : par construction, un sujet ayant un NTI positif peut être considéré comme sain, et un sujet ayant un NTI négatif peut être considéré comme pathologique. Cet indice est **normalisé** : le NTI aura une valeur aux alentours de 1 pour un sujet sain et aux alentours de -1 pour un sujet pathologique. Il est **quantitatif** et permet donc un suivi individuel.

Nous avons choisi de baser le calcul de cet indice sur une analyse discriminante. Or, il existe d'autres méthodes plus complexes, comme par exemple la méthode Support Vector Machine (SVM). Ces méthodes sont toutefois plus délicates à manipuler. D'autre part, nous avons testé la technique SVM à la place de l'analyse discriminante pour calculer un NTI sur le modèle pathologique de la MA ; les résultats en termes de discrimination n'ont pas été améliorés par rapport à l'utilisation d'une simple analyse discriminante.

Les points essentiels

- Nous avons implémenté une méthode de mesure de l'épaisseur corticale en utilisant l'équation de Laplace. Cette méthode est entièrement adaptée à des problèmes de localisation et de quantification d'atrophies.
- Nous avons mis au point une méthode de conception d'indice individuel d'atrophie, adaptable à toute maladie développementale / neurodégénérative ayant une signature anatomique.
- Etant donné une maladie, l'indice correspondant permet de placer un sujet donné sur le continuum sujet sain -> sujet pathologique.

Partie 3. Application au diagnostic précoce de la maladie d'Alzheimer

Chapitre 1. Schéma général

Le but de notre travail est d’étudier si l’EC peut se révéler utile pour le diagnostic au stade précoce de la MA. Nous avons pris comme objectif d’analyser si l’EC pouvait prédire, pour un sujet MCIa donné, s’il allait évoluer dans les deux ans à venir vers une MA. Autrement dit, nous voulons voir si l’EC permet de séparer les MCI stables (MCIs, sujets MCIa à l’inclusion qui sont encore au stade de MCIa au bout de deux ans), des MCI progressifs (MCIp, sujets MCIa qui ont évolué vers une MA pendant la période d’étude).

Dans un premier temps, nous avons mené une étude visant à mettre en évidence des différences d’EC entre les MCIs et les MCIp. Pour obtenir des résultats convaincants, nous avons basé notre étude sur une vaste population tirée de la base de données de l’Alzheimer’s Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). Cette étude, présentée dans le Chapitre 2, mettra en évidence des différences locales d’EC significatives entre les MCIs et les MCIp, montrant qu’une distinction entre les deux groupes en utilisant l’EC est envisageable.

Dans un deuxième temps, nous détaillerons la construction du NTI pour le modèle pathologique de la MA ainsi que sa validation sur la population ADNI dans le Chapitre 3.

Le Chapitre 3 mettra en évidence qu’il existe un décalage temporel entre les signes anatomiques de la MA et leur apparition au niveau cognitif. L’analyse de ce décalage en utilisant l’hypothèse de la réserve cognitive sera exposée dans le Chapitre 4.

Chapitre 2. Résultats préliminaires

A. Population

1. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative

Notre population d'étude est issue de la base de données mise gratuitement à disposition par l'ADNI (Mueller *et al.*, 2005). L'ADNI est un projet qui a été initié par le National Institute on Aging, le National Institute of Biomedical Imaging and Bioengineering et la Food and Drug Administration (FDA), et dont le principal investigateur est le Dr. Michael Weiner.

Ce projet a pour but de mettre à disposition de la communauté scientifique internationale les données cliniques, neuropsychologiques, biologiques ainsi que les données issues de l'imagerie d'une vaste population de sujets sains, de sujets MCIa et de sujets atteints de la MA, et ceci de manière à mettre au point des biomarqueurs précoces et de suivi de la MA. 800 sujets, dont 200 sujets contrôles (SC), 400 MCI et 200 patients MA, ont été recrutés et suivis tous les 6 mois sur 3 ans. A l'inclusion ainsi qu'à chaque visite de suivi, des données d'imagerie (image IRM 3D, image PET pour certains sujets), des données biologiques (prélèvements sanguins, ponctions lombaires), des données cliniques et neuropsychométriques variées sont recueillies, et leur diagnostic est réévalué.

Les critères diagnostiques de l'ADNI peuvent être consultés à l'adresse suivante : <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00106899>. Selon ces critères, un sujet est considéré comme patient MA si son Mini Mental State Examination (MMSE) (Folstein *et al.*, 1975) est entre 20 et 26, son Clinical Dementia Rating Scale (CDR) (Morris, 1993) est de 0.5 ou 1, et s'il satisfait les critères de MA probable selon le NINCDS/ADRDA (McKhann *et al.*, 1984). Il est considéré comme MCI amnésique à un seul domaine (MCIa) si son MMSE est entre 24 et 30, son CDR est de 0.5, s'il a des plaintes mnésiques, si une perte mnésique objective est observable selon la Wechsler Memory Scale Logical Memory II ajustée du niveau d'éducation (Wechsler, 1987), s'il n'y a pas de troubles significatifs dans des domaines cognitifs autres

que la mémoire, si ses troubles n'ont pas de répercussion notoire sur ses activités quotidiennes et s'il ne présente pas de signes de démence. Enfin, le sujet est considéré comme sain si son MMSE est compris entre 24 et 30, si son CDR est de 0 et s'il ne souffre pas de dépression.

2. Sous population d'étude

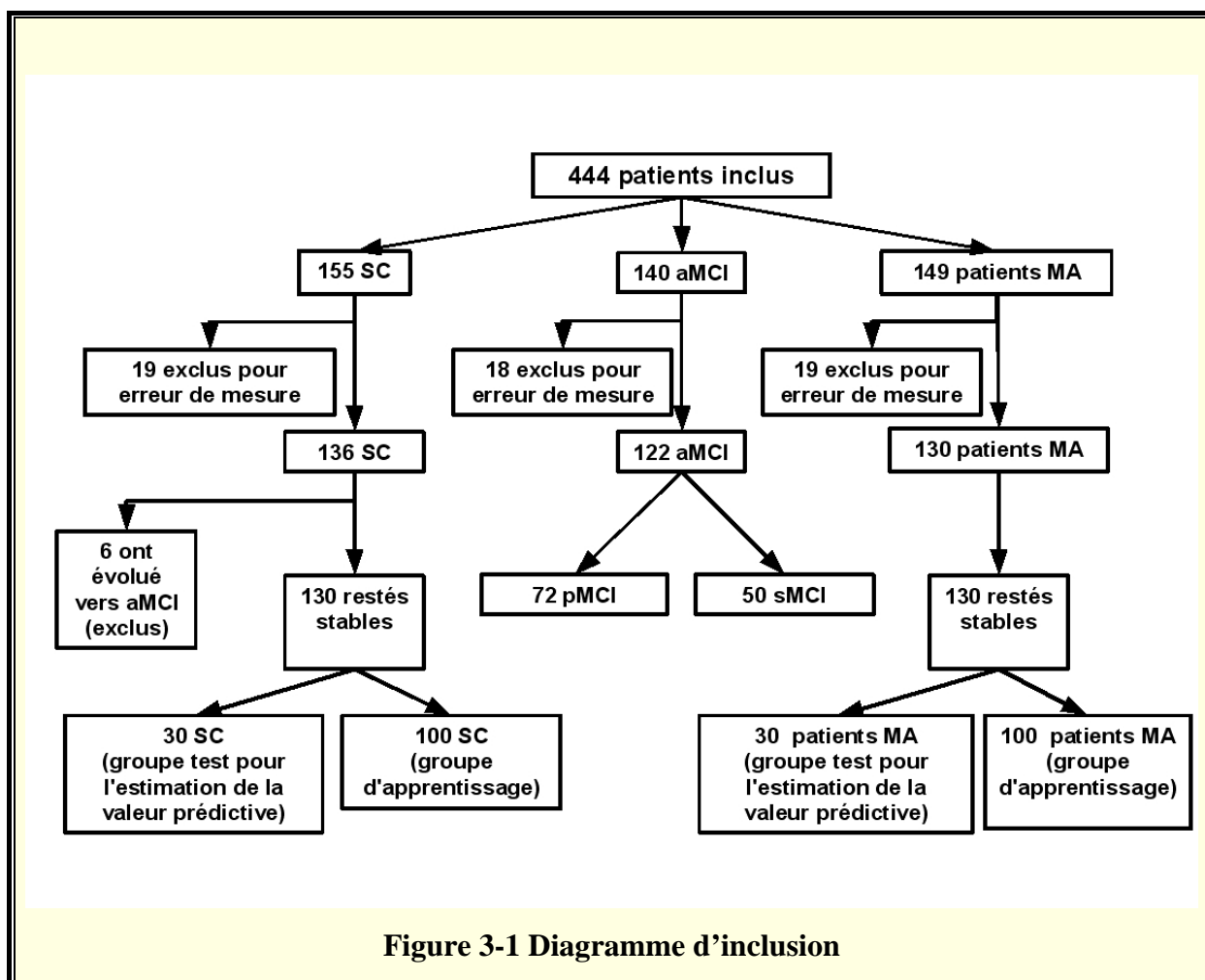
Notre étude n'est pas basée sur l'ensemble de la population ADNI pour deux raisons. Premièrement, nous voulions baser notre étude sur une population suivie sur deux ans. Au moment où nous nous sommes intéressés à la population ADNI (mai 2007), les 800 sujets prévus par l'étude n'avaient pas encore été tous revus à deux ans. Deuxièmement, nous n'avions pas le temps de traiter tous les sujets. Nous avons préféré prendre une sous population avec un effectif de taille limitée pour pouvoir effectuer notre étude en un temps raisonnable, mais avec tout de même un effectif assez important pour avoir des résultats convaincants.

L'horizon temporel de notre étude est de deux ans. Ainsi, par la suite, un sujet MCIa sera considéré comme MCI progressif ou « MCIp » si son diagnostic lors de l'inclusion (MCIa) a évolué vers un diagnostic de MA à l'une des visites de suivi, à 6, 12, 18 ou 24 mois. Sinon, il sera considéré comme MCI stable ou « MCIs ».

Nous avons choisi au hasard, parmi les sujets suivis sur deux ans, une sous population de 444 sujets, en essayant de respecter grossièrement un ratio 1 : 1 : 1 (SC : MCI : MA). 56 sujets furent exclus à cause de problèmes de mesure de l'EC. Dans la plupart des cas, le problème était une mauvaise extraction du masque de cerveau, avec subsistance d'une couronne parasite (cf Partie 2, paragraphe 2.A.4). 6 autres sujets SC furent exclus car leur diagnostic avait évolué vers un diagnostic de MCI à l'une des visites de suivi. La population totale était donc constituée de 382 sujets, dont 130 SC, 50 MCIs, 72 MCIp et 130 patients MA (Figure 41). Leurs données démographiques sont décrites dans le Tableau 3-1. Ce tableau donne aussi les performances moyennes selon les groupes à divers tests cognitifs décrits plus loin dans le Chapitre 3, paragraphe D1.

Pour pouvoir mesurer la valeur prédictive de la méthodologie que nous allons présenter dans la suite, nous avons choisi au hasard 30 SC et 30 patients MA parmi leur groupe

respectif. Ces 60 sujets constitueront un ensemble de test et ne seront pris en compte que lorsque nous présenterons les résultats sur les valeurs prédictives.



Variable	Groupe diagnostique				p-value
	SC	MCI _s	MCI _p	MA	
	(N=130)	(N=50)	(N=72)	(N=130)	
Age (années)	75,7 ± 5,2	75,6 ± 6,9	75,3 ± 7,0	75,0 ± 7,2	0,90
ApoE (%) †	27,0%	42,0%	63,9%	70,6%	< 0,001
Niveau d'éducation (années)	16,3 ± 2,4	15,9 ± 2,7	15,7 ± 2,8	14,8 ± 2,9	0,001
Sexe	58M / 42F	34M / 16F	47M / 25F	58M / 42F	0,54
Scores cognitifs					
MMSE	29,2 ± 0,9	27,4 ± 1,8	26,5 ± 1,8	23,1 ± 2,1	< 0,001
ADAS-Cog, rappel différé des 10 mots	7,2 ± 1,7	4,1 ± 2,5	2,6 ± 1,9	1,2 ± 1,4	< 0,001
AVLT, rappel différé	7,6 ± 3,7	3,5 ± 3,8	1,3 ± 1,9	0,5 ± 1,3	< 0,001
TMTB, temps (secondes)	80,7 ± 29	101,2 ± 52,2	152,1 ± 79,4	194,3 ± 96,5	< 0,001

Tableau 3-1 Données démographiques et cliniques en fonction du groupe diagnostique

Les valeurs sont fournies au format moyenne ± déviation standard. Les p-values indiquent les différences entre les 4 groupes diagnostiques.

† Le pourcentage indique la proportion d'individus présentant au moins un allèle ApoE 4.

B. Epaisseurs locales

Pour chaque sujet de notre étude, le volume IRM à l'inclusion a été téléchargé depuis la base ADNI. Remarquons que l'ADNI est un projet multicentrique ; les IRM de notre population proviennent de 53 centres cliniques différents, et donc d'imageurs différents (Philips, General Electrics, Siemens) avec des configurations différentes (notamment au niveau de la résolution spatiale, qui varie de 0,8mm*0,8mm*0,8mm à 1,25mm*1,25mm*1mm). Nous avons préalablement rééchantillonné toutes les images à la résolution spatiale 1mm*1mm*1mm.

Pour tous les sujets, nous avons calculé l'EC grâce à la méthode présentée dans la Partie 2. Le découpage des cartes d'EC n'a pas été fait directement selon les aires de Brodmann ou selon les gyri ; pour limiter la variabilité interindividuelle, nous avons préféré utiliser un découpage selon des zones correspondant à des regroupements d'aires de Brodmann. 22 (11 * 2 hémisphères) regroupements ont été effectués sur des considérations anatomopathologiques orientées vers la MA par trois neurologues de l'unité (les Drs. Jean-François Demonet, Jérémie Pariente et Michèle Puel) (Tableau 3-2), puis une épaisseur locale a été mesurée pour chaque zone et chaque patient.

Tableau 3-2 22 zones et les aires de Brodmann correspondantes

Zone	Aires de Brodmann
Sensorimoteur	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7
Frontal	8, 9, 10, 11, 12, 25, 46
Broca	44, 45, 47
Auditive	41, 42
Temporal mésial	27, 28, 34, 35, 36, 48
Pariétal	39, 40
Temporal Latéral	15, 20, 21, 22, 37, 38
Cingulaire Postérieur	23, 29, 30, 31
Cingulaire Antérieur	24, 32
Occipital	17, 18, 19
Insula	13, 14, 43

Les épaisseurs locales ont alors été comparées entre les quatre groupes diagnostiques par une analyse multiple de covariance (MANCOVA) avec deux facteurs intra groupes (Hémisphère à 2 niveaux et Zone à 11 niveaux), trois facteurs inter groupes (Sexe à 2 niveaux, ApoE à 2 niveaux – « au moins un allèle E4 » contre « pas d'allèle E4 » -, Groupe Diagnostique à 4 niveaux) et 2 covariables (Niveau d'éducation et Age).

Les résultats de cette analyse sont synthétisés dans le Tableau 3-3 et la Figure 3-2.

Effet	P Value	Niveau	Valeur
Diagnostic	< 0,001 *	SC	2,46 ± 0,03
		MCI _s	2,33 ± 0,03
		MCI _p	2,26 ± 0,04
		MA	2,17 ± 0,04
Sexe	0,68	Homme	2,3 ± 0,03
		Femme	2,31 ± 0,03
ApoE	0,04 *	Porteur	2,31 ± 0,03
		Non Porteur	2,37 ± 0,03
Age	< 0,001 *	N/A	-0,40 ± 0,04
Education	0,001 *	N/A	-0,12 ± 0,04

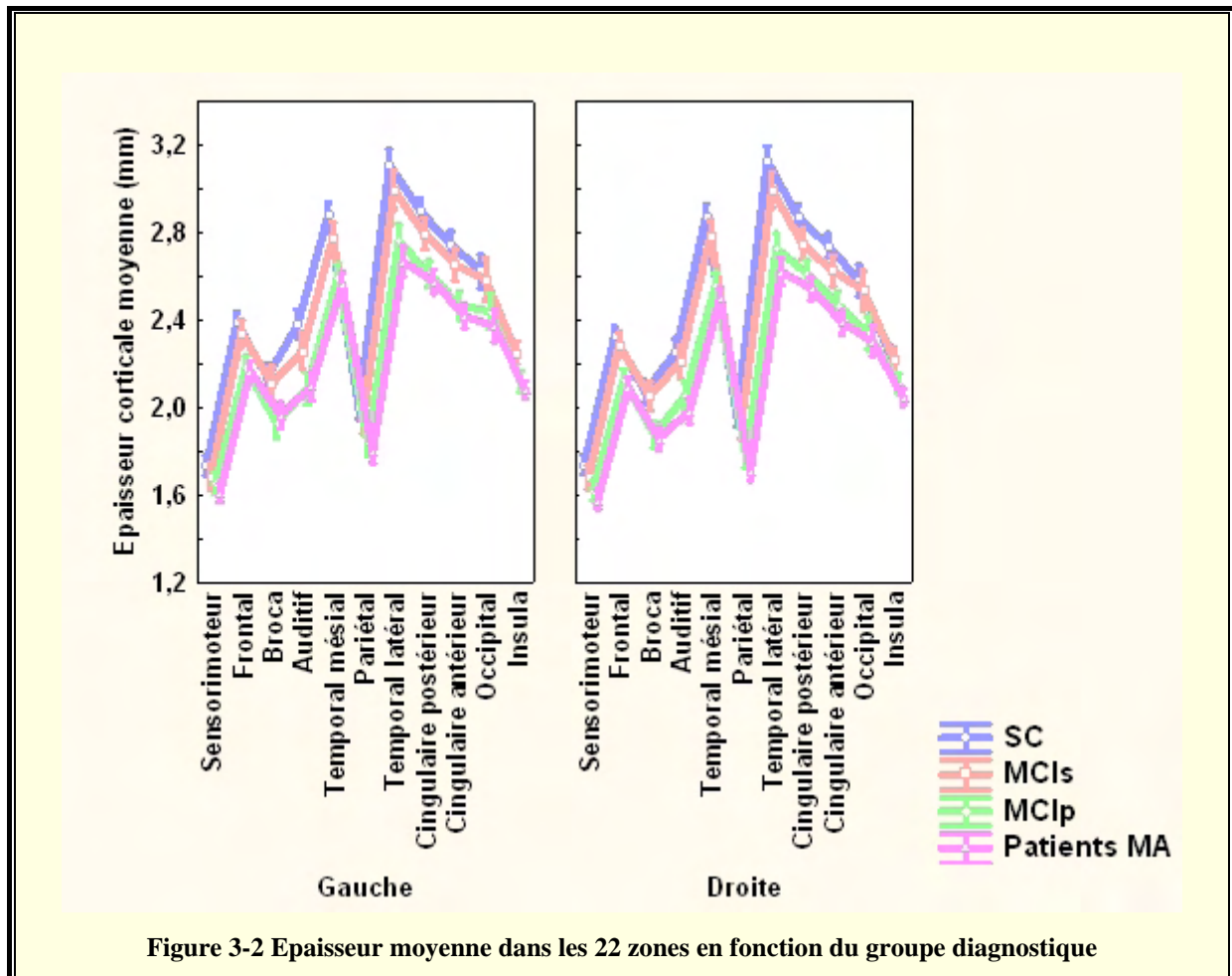
Tableau 3-3 Effets des divers facteurs sur l'épaisseur corticale

Pour les effets principaux (Diagnostic, Sexe, ApoE), les valeurs sont données au format moyenne ± déviation standard. Pour les covariables (Age, Education), les valeurs correspondent à l'estimateur du coefficient β ± déviation standard, c'est-à-dire au coefficient directeur de la droite de régression calculé sur les valeurs centrées réduites.

Le Tableau 3-3 montre que :

- L'EC diffère significativement entre les quatre groupes diagnostiques. Pour compléter ce résultat, une analyse post-hoc de Newman-Keuls a montré que tous les groupes diagnostiques différaient entre eux deux à deux ($p < 0,001$).
- Il n'y a pas d'effet du sexe sur l'EC.
- Les sujets portant au moins un allèle E4 ont une EC moyenne significativement plus faible que ceux qui n'en portent pas.
- L'EC décroît significativement avec l'âge.
- L'EC décroît significativement avec le niveau d'éducation.

Nous observons sur la Figure 3-2 que les différences locales ne sont pas homogènes à travers les zones. Certaines zones (notamment la zone sensorimotrice) ne présentent que de faibles différences entre les groupes, alors que d'autres (les zones temporales par exemple) présentent des différences très prononcées.



Nous observons d'autre part des différences d'EC relativement importantes entre les SC et les patients MA. Plus encore, nous observons que les sujets MCIs ont un profil d'EC proche de celui des SC, alors que les sujets MCIp présentent un profil proche de celui des patients MA. Pour mieux illustrer les différences entre MCIs et MCIp, nous avons constitué une carte des différences (Figure 3-3). Nous voyons que les différences les plus importantes entre ces deux groupes se situent au niveau du cingulaire postérieur droit, du temporal interne droit et du temporal latéral gauche.

Dans la partie suivante, nous montrerons comment nous avons exploité ces différences de profil d'EC pour mettre au point un indice individuel de prédiction de l'évolution vers la MA.

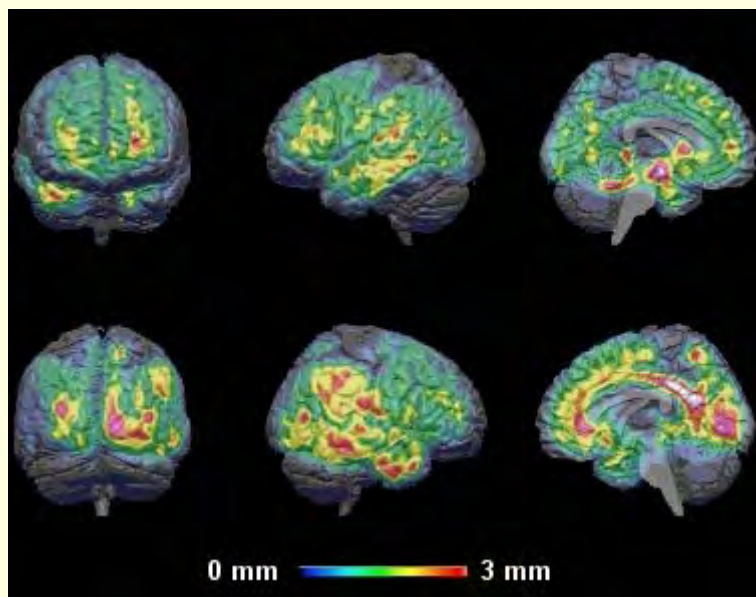


Figure 3-3 Carte des différences entre MCI et MCIp

Chapitre 3. Normalized Thickness Index

A. Rappel

Le NTI est un indice d’atrophie individuel. Pour le construire, nous avons besoin d’un ensemble d’apprentissage d’au moins 50 sujets sains et 50 sujets pathologiques (ici des patients MA), ainsi que d’un certain nombre de sujets sains et de sujets pathologiques pour pouvoir optimiser la combinaison de zones impliquées dans son calcul.

Pour l’étude sur la MA, une modification a été apportée au processus de mise au point du NTI. En effet, nous voulons désormais que le NTI puisse non seulement discriminer les sujets sains des patients MA, mais aussi les sujets MCIs des sujets MCIp, de manière à pouvoir anticiper une future conversion clinique vers la MA au niveau individuel. Nous avons fait l’hypothèse que les MCIs présentent un profil anatomique proche de celui des sujets sains, et les MCIp ont un profil proche de celui des patients MA (autrement dit, du point de vue de l’EC, ce sont déjà des patients MA). Nous avons alors basé la phase d’optimisation du choix de zones non plus sur une nouvelle population de sujets sains et de patients MA, mais sur la population de MCIs et de MCIp : la meilleure combinaison de zones doit être celle qui permet de discriminer au mieux les MCIs des MCIp.

B. Choix des zones

La combinaison optimale de zones était {cingulaire postérieur droit, zone temporale mésiale droite, zone temporale latérale gauche}. Cette combinaison est cohérente avec la carte des différences que nous avons observée entre MCIs et MCIp (Figure 3-3). Notons toutefois que de nombreuses autres combinaisons (environ 20) conduisaient à un score de classification proche de celui de la combinaison optimale. Parmi ces 20 combinaisons, les trois zones de la combinaison optimale étaient celles qui étaient les plus représentées (19 fois pour la zone temporale latérale gauche, 12 fois pour la zone temporale mésiale droite, 11 fois pour le cortex cingulaire postérieur droit). D’autre part, cette combinaison de zones est comparable avec le profil d’atrophie observé par Hämäläinen et al (Hamalainen *et al.*, 2007) entre MCIs

et MCip. Nous avons donc choisi de conserver la combinaison de ces trois zones comme combinaison optimale.

Dans la suite de ce chapitre, le terme « NTI » désignera le NTI optimal calculé à partir de cette combinaison.

C. Validation globale

Nous avons calculé le NTI pour l’ensemble des sujets de notre étude, y compris SC et patients MA. Lorsque nous avons calculé le NTI pour un sujet SC ou un patient MA, nous avons pris la précaution de ne jamais l’introduire dans les groupes d’apprentissage.

Nous avons alors comparé le NTI à travers les groupes diagnostiques en effectuant une analyse de variance (ANOVA). Une différence significative a été trouvée entre les quatre groupes ($p < 0,001$) ainsi qu’entre les groupes pris deux à deux (analyse post-hoc de Newman-Keuls, $p < 0,001$), sauf entre les MCip et les patients MP ($p = 0,08$) (Figure 3-4). D’autre part, un test post-hoc de Newman-Keuls a abouti à la constitution de trois groupes homogènes ($\{NTI_{SC}\} > \{NTI_{MCis}\} > \{NTI_{MCip} \sim NTI_{MA}\}$), confirmant que les sujets MCip et les patients MA ne se distinguent pas en termes de NTI.

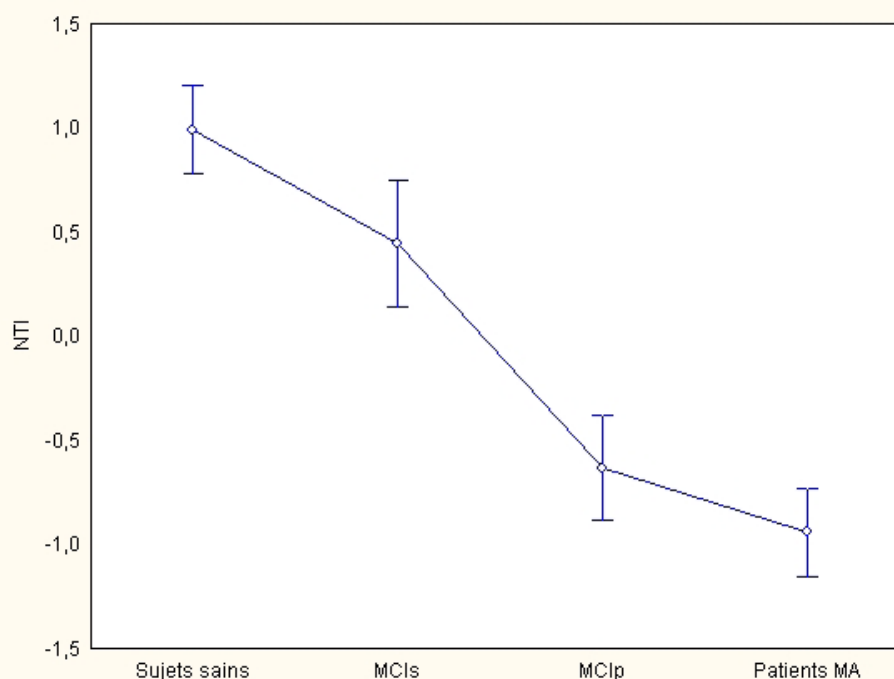


Figure 3-4 NTI moyen en fonction du groupe diagnostique

Pour valider le NTI grâce à une validation croisée, nous l'avons aussi calculé pour les groupes de test de 30 SC et 30 patients MA que nous avons réservés. Nous avons alors mesuré sa capacité à bien classer ces 60 sujets à l'aide d'une étude ROC. L'AUC obtenue est de 0,85, avec un seuil optimal à NTI=0 (sensibilité=0,88, spécificité=0,82).

D. Valeur prédictive

Nous avons évalué la valeur prédictive du NTI vis-à-vis de l'évolution vers la MA et l'avons comparée à celle des principaux tests cognitifs, de l'âge, du niveau d'éducation et de l'ApoE (prédicteur à deux niveaux, « porteur d'au moins un allèle E4 » ou « non porteur d'allèle E4 »). Après avoir décrit les tests cognitifs que nous avons retenus, nous présenterons les résultats de comparaison des valeurs prédictives.

1. Scores neuropsychologiques

Les données ADNI comprennent les résultats de chaque sujet pour un très grand nombre de tests neuropsychométriques. Nous ne nous sommes pas intéressés à tous ces tests, mais seulement à ceux qui, a priori, sont les plus caractéristiques de la MA. Nous avons donc retenu :

- Deux tests de mémoire : le rappel différé de la liste des 10 mots de l'ADAS-Cog (Rosen *et al.*, 1984) et le rappel différé de l'Auditory Verbal Learning Test (AVLT) (Rey, 1964). Les rappels différés ont été retenus car ce sont de bons prédicteurs de la MA (Estevez-Gonzalez *et al.*, 2003; Rountree *et al.*, 2007).
- Un test global : le Mini Mental State Examination (MMSE) (Folstein *et al.*, 1975).
- Un test relatif aux fonctions exécutives : le temps de complétion du Trail Making Test B.

2. Comparaison des valeurs prédictives

Les valeurs prédictives ont été comparées :

- par des études ROC : les AUC ont été calculées et comparées statistiquement entre elles grâce à une méthode non paramétrique (DeLong *et al.*, 1988).

- par des études à l'aide d'arbres de décision à un seul niveau, fournissant ainsi le seuil optimal de discrimination pour chaque score. La valeur prédictive a été appréciée par une validation croisée à 10 blocs telle que fournie par la boîte à outils « Statistics » de Matlab[®].

Le Tableau 3-4 synthétise les résultats obtenus. Notons que les deux méthodes (courbes ROC et arbres de décision) fournissent des résultats très similaires. L'âge (AUC=0,52), l'ApoE (AUC=0,61) et le niveau d'éducation (AUC=0,51) classent les sujets quasiment au hasard. Le NTI (AUC=0,76) possède une valeur prédictive significativement supérieure à celle du MMSE (AUC=0,63), du rappel différé de l'Adas-Cog (AUC=0,67) et de l'AVL (AUC=0,67). Aucune différence significative ($p=0,3$) n'a été observée entre le NTI et le temps de complétion du TMTB (AUC=0,72).

Variable	AUC	Avant VC	Après VC
NTI	0,76 ± 0,04	0,74	0,74
MMSE	0,64 ± 0,04	0,61	0,52
ADAS-Cog, rappel différé	0,67 ± 0,04	0,64	0,64
Auditory Verbal Learning, rappel différé	0,67 ± 0,04	0,67	0,63
Trail Making Test B, temps	0,72 ± 0,04	0,67	0,57
Age	0,52 ± 0,05	0,58	0,50
Combinaison de scores cognitifs		0,84	0,61
Combinaison de scores cognitifs et du NTI		0,74	0,74

Tableau 3-4 Valeurs prédictives du NTI et des scores cognitifs

Les valeurs sont présentées au format moyenne ± déviation standard. VC = Validation Croisée.

Pour le NTI ou les scores cognitives seuls, les arbres de décision ont été élagués pour ne laisser qu'un seul nœud, de manière à évaluer leur valeur prédictive respective avec un seul seuil.

Pour les deux combinaisons de scores, le niveau d'élagage a été choisi de manière à obtenir le meilleur score de classification en validation croisée.

Nous avons ensuite voulu tester si une combinaison des scores cognitifs, de l’âge, du niveau d’éducation et de l’ApoE ou une combinaison des scores cognitifs, de l’âge, du niveau d’éducation, de l’ApoE et du NTI permettaient d’améliorer la valeur prédictive :

- La combinaison des scores cognitifs, de l’âge, du niveau d’éducation et de l’ApoE fournit un taux de classification correcte après validation croisée de 0,61, nettement inférieur à celui du NTI seul.
- La combinaison des scores cognitifs, de l’âge, du niveau d’éducation, de l’ApoE et du NTI n’apporte rien par rapport au NTI seul. En effet, le meilleur taux de classification après validation croisée est obtenu pour l’arbre à un seul niveau incluant seulement le NTI (même arbre que pour le modèle avec le NTI seul).

N.B. : Le seuil optimal du NTI pour distinguer les MCIs des MCIp est $NTI=0$, autrement dit le même que pour la discrimination SC / MA.

E. Le critère NTI

Nous venons de voir que le NTI distinguait avec une bonne précision les MCIs des MCIp, et une très bonne précision les SC des patients MA. Nous avons donc décidé de proposer un critère d’aide au diagnostic basé sur le NTI. Le critère est le suivant : étant donné un sujet :

- Si son NTI est strictement positif, le sujet est considéré comme « **anatomiquement sain** » (aS)
- Si son NTI est négatif, le sujet est considéré comme « **anatomiquement dément** » (aD)

Comme montré par nos résultats après validation croisée, ce critère permet de bien classer à 85% les SC des patients MA, et permet de prédire une évolution vers la MA pour un sujet MCIa dans 74% des cas.

Nous avons appliqué ce critère à notre population de 122 MCIa et avons observé sa cohérence avec les conversions cliniques à 6, 12, 18 et 24 mois après l’inclusion (Tableau 3-5).

A 6 mois	Erreur ! Signet non défini.		
		MCIp	MCI _s
	aD	16	61
	aS	3	42
A 12 mois		MCIp	MCI _s
	aD	36	41
	aS	11	34
A 18 mois		MCIp	MCI _s
	aD	51	26
	aS	12	33
A 24 mois		MCIp	MCI _s
	aD	58	19
	aS	14	31

Tableau 3-5 Analyse du décalage temporel entre détection de l'atrophie et évolution clinique vers la MA
A l'inclusion, 77 sujets ont été classés comme aD et 45 comme aS. Ainsi, la somme des chiffres à travers les lignes reste constante à 6, 12, 18 et 24 mois.

Les 4 sous tables montrent les occurrences cumulatives de conversion à la MA pour les sujets aS et aD à 6, 12, 18 et 24 mois.

aS=anatomiquement Sain ($NTI \geq 0$), aD=anatomiquement Dément ($NTI < 0$)

Parmi les 122 MCIa, le critère NTI a détecté 77 aD (anatomiquement dément) et 45 aS (anatomiquement sain).

Parmi les 77 aD, seulement 16 (21%) avaient effectivement évolué vers une MA après 6 mois. Cependant, le nombre de aD évoluant effectivement vers une MA augmente progressivement à 12 mois (36 sujets, 47%), à 18 mois (51 sujets, 66%) et à 24 mois (58 sujets, 75%).

Parmi les 45 aS, 42 (93%) étaient restés stables à 6 mois, 34 (76%) à 12 mois, 33 (73%) à 18 mois, 31 (69%) à 24 mois.

Ainsi, la sensibilité de la méthode augmente considérablement entre 6 et 24 mois (de 21% à 75%), alors que la spécificité évolue de 93% à 69%. Du point de vue pratique, le critère NTI détecte 80,6% (58/72) des sujets qui vont effectivement développer une MA au cours des 24 mois de suivi.

L'application du critère NTI suggère un **décalage temporel** entre la présence d'une atrophie et l'apparition des signes cliniques de démence. Une analyse plus approfondie de ce découplage est présentée dans la partie suivante.

Chapitre 4. Influence de la réserve cognitive

A. Hypothèse de la réserve cognitive

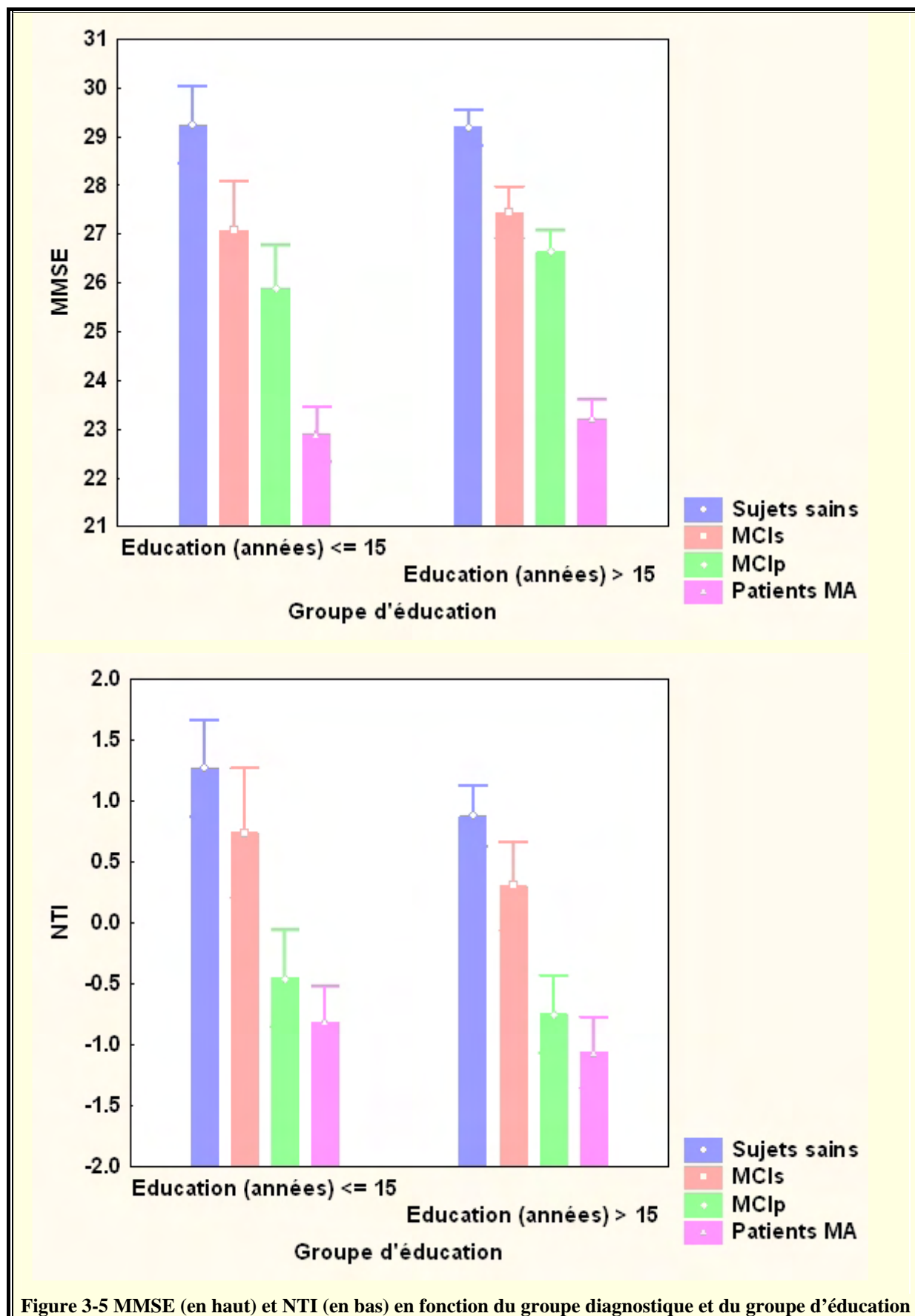
Le découplage entre atteintes anatomiques et atteintes cognitives peut être expliqué par l’hypothèse de la réserve cognitive (Stern, 2006) : plus le niveau d’éducation d’un sujet sera élevé, plus le sujet sera à même de masquer les atteintes anatomiques sous-jacentes. Nous avons mené plusieurs analyses de manière à mettre en évidence l’importance du niveau d’éducation sur le décalage temporel entre atrophie et conversion clinique, que nous présentons par la suite.

B. Réserve cognitive et atrophie sous-jacente

La population d’étude a été scindée en deux groupes : le groupe « Bas Niveau d’éducation » est composé des sujets dont le niveau d’éducation est inférieur ou égal à la moyenne du niveau d’éducation de la population totale (i.e. 15 ans), et le groupe « Haut Niveau d’éducation » est composé des sujets dont le niveau d’éducation est strictement supérieur à 15 ans. Nous avons comparé l’atteinte cognitive (en utilisant le MMSE) d’une part, et l’atteinte anatomique (en utilisant le NTI) d’autre part, entre ces deux groupes et à travers les groupes diagnostiques. Pour cela, nous avons effectué pour chaque test (NTI ou MMSE) une ANCOVA avec deux variables explicatives catégorielles (Niveau d’éducation à 2 niveaux, Diagnostic à 4 niveaux).

Atteinte cognitive : Aucune différence significative n’a été trouvée entre les deux groupes d’éducation ($p=0,14$), et aucune interaction entre le diagnostic et le groupe d’éducation n’a été détectée ($p=0,70$) (Figure 3-5). Ce résultat suggère que les deux groupes d’éducation ont le même niveau cognitif, quel que soit le groupe diagnostique.

Atteinte anatomique : Les deux groupes diagnostiques diffèrent significativement en terme de NTI ($p=0,002$). Aucune interaction significative n’a été trouvée entre le diagnostic et le groupe d’éducation ($p=0,848$) (Figure 3-5). Ce résultat suggère que, pour chaque groupe diagnostique, les sujets ayant le plus haut niveau d’éducation présentent une atrophie plus prononcée.



C. Réserve cognitive et horizon de conversion

Nous avons émis l'hypothèse que la réserve cognitive pouvait avoir un impact sur la durée entre l'apparition (ou du moins la détection) de l'atrophie et la conversion clinique. Nous avons pour cela comparé le niveau d'éducation (respectivement le NTI) entre les MCIp ayant évolué vers une MA durant la première année de suivi au niveau d'éducation (respectivement au NTI) des MCIp ayant évolué vers une MA durant la deuxième année. Aucune différence significative n'a été trouvée en terme de NTI ($p=0,60$, Figure 3-6), alors qu'une différence significative a été trouvée en terme de niveau d'éducation ($p=0,05$, Figure 3-6). Ce résultat suggère donc que notre hypothèse semble fondée : plus le niveau d'éducation est élevé et plus la conversion clinique sera retardée.

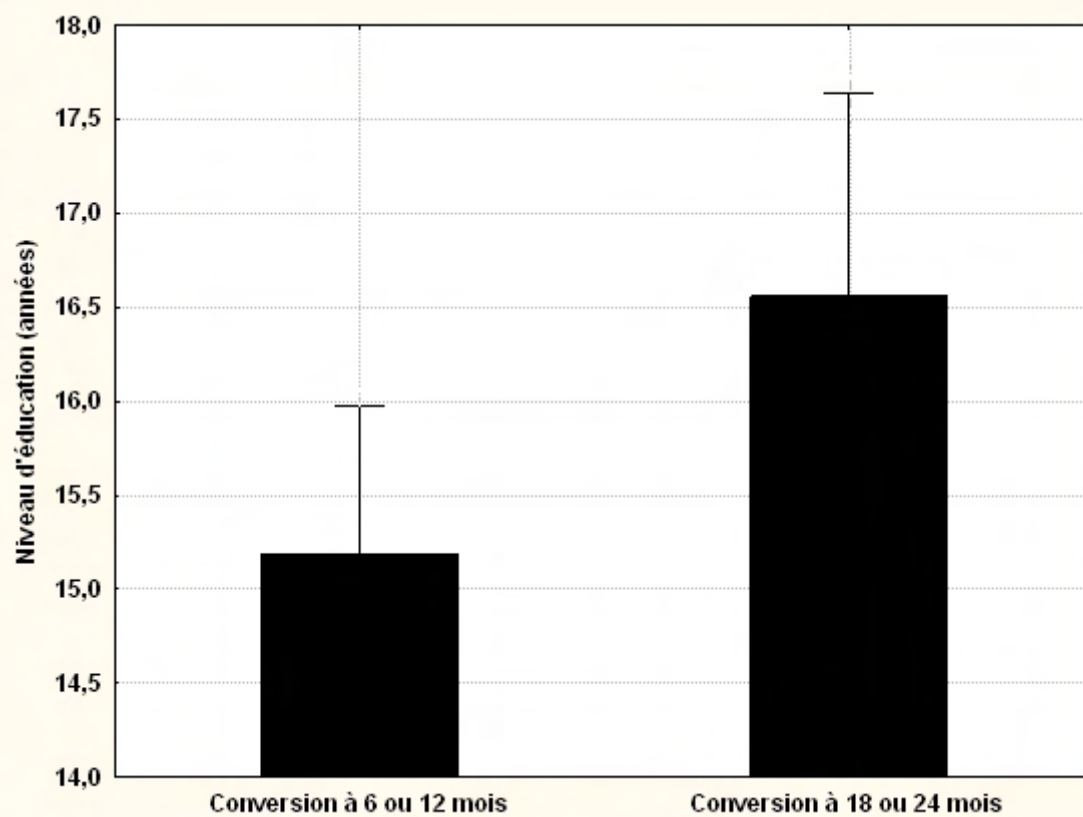
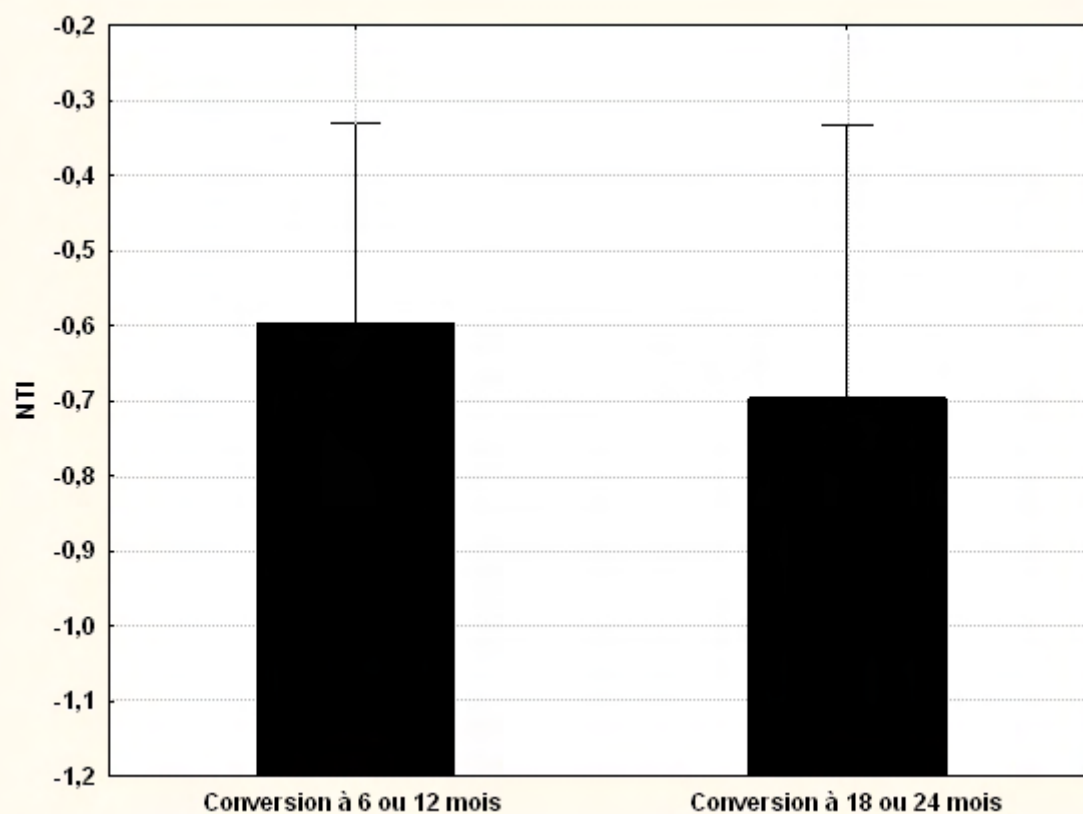


Figure 3-6 Date de conversion et NTI (en haut) / niveau d'éducation (en bas)

D. Réserve cognitive et critère NTI

Nous avons vu précédemment que le critère NTI permettait de prédire dans 76% des cas une évolution future vers la MA. Cette capacité prédictive est honorable, mais elle reste limitée par le fait que de nombreux MCIs (19 parmi les 50) avaient un NTI négatif à l'inclusion mais n'avaient toujours pas évolué vers une MA à la fin de l'étude. Deux possibilités sont envisageables : soit ces sujets sont des faux positifs, soit ils souffrent d'une MA sous-jacente mais ne l'ont toujours pas exprimé après deux ans de suivi. La seconde hypothèse peut être étayée par une analyse que nous avons menée. Nous avons constitué quatre groupes : deux de ceux-ci sont les deux groupes de MCIp utilisés dans l'analyse précédente (MCIp avec une conversion à moins d'un an, et MCIp avec une conversion à plus d'un an), le troisième groupe comprend les MCIs ayant un NTI strictement positif (vrais négatifs) et le quatrième groupe comprend les MCIs ayant un NTI négatif (faux positifs). Nous avons comparé le niveau d'éducation entre ces quatre groupes et avons trouvé une différence significative ($p=0,04$, Figure 3-7). Le groupe ayant le niveau d'éducation moyen le plus élevé est le groupe des faux positifs (MCIs avec un $\text{NTI} \leq 0$), ce qui suggère que ceux-ci ont un profil anatomique proche de celui des patients MA, mais ils n'ont pu exprimer cliniquement la maladie.

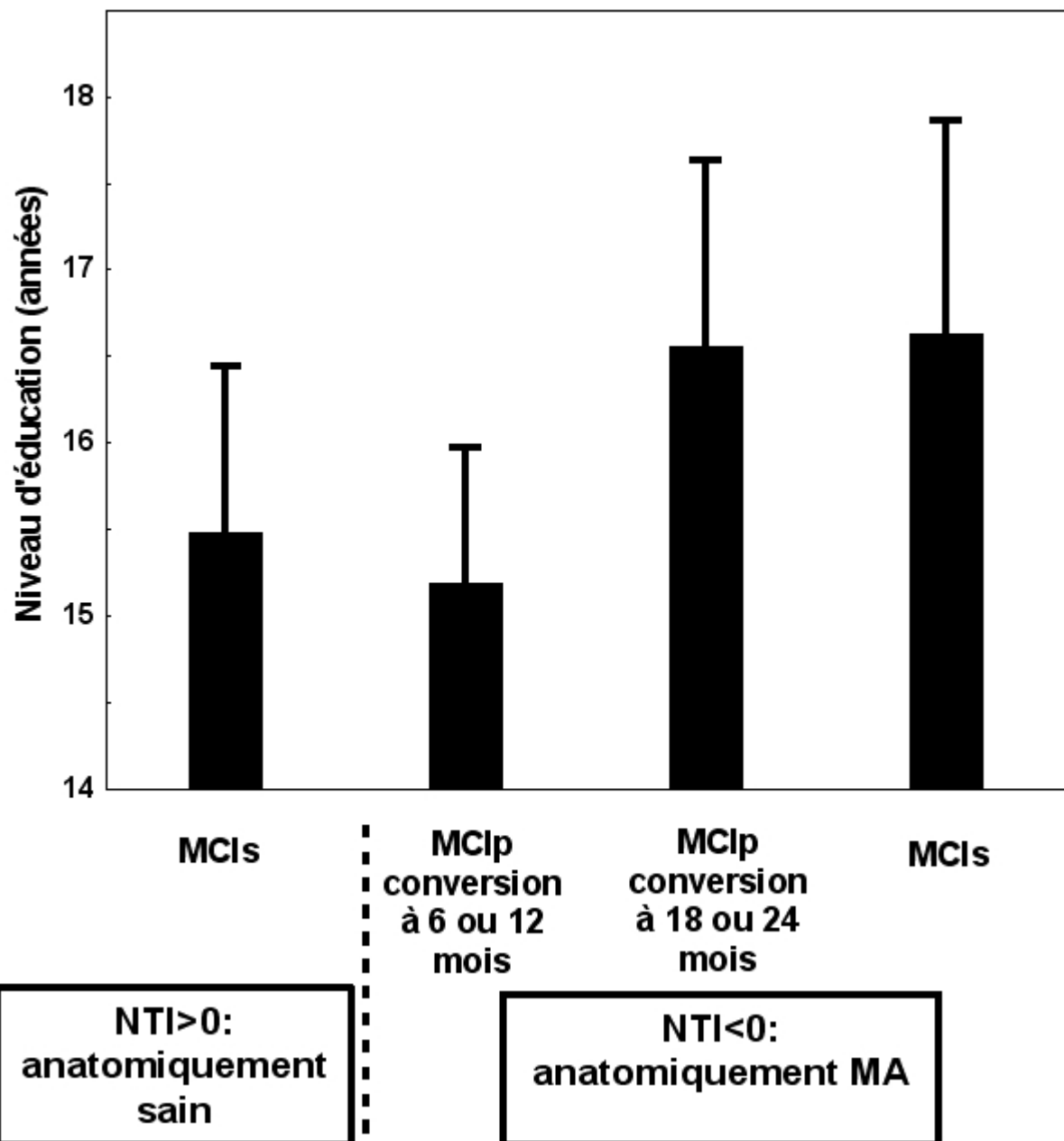


Figure 3-7 Niveau d'éducation et horizon de conversion vers la MA

A gauche : MCIs ayant été bien classés par le NTI

Au centre : MCIP, séparés en deux groupes suivant la date de conversion après l'inclusion

A droite : MCIs ayant été mal classés par le NTI

On retrouve au centre du schéma le résultat illustré par la Figure 3-6.

Les MCIs ayant été mal classés par le NTI ont le plus haut niveau d'éducation parmi les 4 groupes, ce qui suggère qu'ils sont anatomiquement MA mais n'ont toujours pas exprimé cliniquement la maladie du fait de leur haut niveau d'éducation.

Nous avons testé si le niveau d'éducation affectait notre valeur prédictive en comparant le niveau d'éducation (en années) entre les sujets MCIa bien classés par le critère NTI et les sujets mal classés (i.e. les MCIp avec un $NTI \geq 0$ et les MCIs avec un $NTI < 0$). Aucune différence significative n'a été trouvée ($p=0,97$), montrant que le niveau d'éducation n'affectait pas la fiabilité de notre indice. Nous avons ensuite analysé s'il y avait un effet du niveau d'éducation en fonction du groupe diagnostique. Pour cela, les sujets MCIa ayant été mal classés par le NTI ont été séparés en quatre groupes en fonction de leur niveau d'éducation (≥ 15 ou < 15) et de leur groupe diagnostique (MCIs ou MCIp). A partir d'une table de contingence (

Tableau 3-6), nous avons effectué un test de Fisher exact qui s'est révélé significatif ($p=0,04$), indiquant qu'une grande proportion des sujets mal classés sont des sujets MCIs avec un haut niveau d'éducation, ce qui rejoint les résultats obtenus précédemment.

	MCIs	MCIp
Niveau d'éducation ≤ 15 années	4	8
Niveau d'éducation > 15 années	15	6

Tableau 3-6 Table de contingence des sujets MCIa mal classés par le NTI

Chapitre 5. Discussion

Nous avons présenté dans cette partie une première application pratique de la mesure de l’EC, à savoir le diagnostic précoce de la MA. Nous avons mis en évidence des différences locales d’EC non seulement entre sujets sains et patients MA, mais aussi entre MCIs et MCIp. Nous avons d’autre part mis au point un **indice individuel d’atrophie, le NTI**. A partir de cet indice, nous avons proposé un critère d’aide au diagnostic, validé sur une vaste population multicentrique, et permettant de distinguer les HC des patients MA à 85% au niveau individuel et après validation croisée. Ce critère permet surtout de prédire au niveau individuel une évolution dans les 2 ans à venir du stade MCla au stade démentiel dans 76% des cas.

En utilisant le NTI, nous avons d’autre part mis en évidence le fait que **la réserve cognitive** a un rôle important dans l’expression de la maladie. Nous avons montré que les sujets ayant un niveau d’éducation élevé masquaient plus longtemps les atteintes anatomiques sous-jacentes. La mesure de l’atrophie n’étant pas affectée par le niveau d’éducation (contrairement aux mesures neuropsychométriques), elle permet de mettre en évidence plus tôt des signes caractéristiques de la MA et améliore donc le diagnostic précoce.

Cette étude a confirmé la robustesse de notre méthode, puisque nous trouvons des résultats d’EC cohérents entre eux alors que les images traitées ont été acquises sur 53 centres différents. D’autre part, les profils d’atrophie que nous avons trouvés (notamment entre SC et patients MA, et entre MCIs et MCIp) sont fortement comparables à d’autres profils trouvés dans la littérature ((Lerch *et al.*, 2005;Salat *et al.*, 2004;Shaw *et al.*, 2007;Singh *et al.*, 2006;Teipel *et al.*, 2007)), et surtout à ceux présentés dans des articles basés sur la population ADNI ((Fan *et al.*, 2008;Hua *et al.*, 2008)). Les zones temporales et cingulaires sont les plus atrophiées, alors que la zone sensorimotrice est relativement épargnée par la maladie.

Notre approche de classification par le NTI semble valide, du fait que le NTI adapté à la MA permet de classer à 85% les sujets sains des patients MA sur la population ADNI. Ce score a été obtenu sur un groupe test différent de celui d’apprentissage, ce qui donne au NTI une

fiabilité supplémentaire. Nous avons d'autre part confirmé ce score de classification en appliquant le NTI sur 17 sujets sains et 13 patients MA issus de la base OASIS (Marcus *et al.*, 2007). Sur les 17 sujets sains, 14 avaient un NTI positif (spécificité=0,82) et, sur les 13 patients MA, 12 avaient un NTI négatif (sensibilité=0,92), soit une précision globale de 87%, ce qui est cohérent avec les résultats sur la population ADNI.

La capacité prédictive du NTI quant à l'évolution du stade MCIa à la démence est de 76%. Lorsque l'on veut comparer cette capacité prédictive à celle présentée dans d'autres études, on s'aperçoit que les résultats sont très hétérogènes. Korf *et al.* (Korf *et al.*, 2004) ont montré que l'atrophie du lobe temporal mésial permettait de prédire une évolution vers la MA dans 69% des cas. Sarazin *et al.* (Sarazin *et al.*, 2007) ont montré que certains scores cognitifs (notamment le Free and Cued Selective Recall Reminding Test) permettaient de prédire une conversion dans 94% des cas, mais, dans leur population, l'âge seul permettait de prédire une conversion dans 72% des cas (contre 52% dans notre étude). Devanand *et al.* (Devanand *et al.*, 2007) ont montré qu'une combinaison de scores cognitifs et des volumes du cortex entorhinal et de l'hippocampe amenait à une valeur prédictive de 87,7%. Cependant, l'âge seul permettait de classer les sujets à 71,9%, et la durée de leur étude (5 ans) était largement supérieure à la nôtre. Visser *et al.* (Visser *et al.*, 2002) ont montré qu'une combinaison de scores cognitifs, de scores d'atrophie mesurés visuellement et des volumes hippocampiques et parahippocampiques permettaient de classer à 81% les MCIs des MCIP, mais l'âge à lui seul classait les sujets de cette étude à 78%. Un des avantages considérables de notre étude par rapport à toutes celles présentées au-dessus est que nous avons utilisé une estimation des valeurs prédictives en **validation croisée**. Cette approche est préférable à celle qui consisterait à estimer la valeur prédictive directement sur les échantillons d'apprentissage, car elle permet de mieux rendre compte de la fiabilité des scores testés et de leur applicabilité sur une population nouvelle.

Le taux de conversion observé sur notre sous population (72/122=59%, soit environ 28% / an) peut paraître important par rapport à des taux rapportés sur des études en cohorte populationnelle de l'ordre de 20% par an ((Fischer *et al.*, 2007; Lopez *et al.*, 2007)). Cette différence vient sans doute du mode de recrutement et des critères d'inclusion relatifs au MCIa.

Le taux de conversion a une influence sur les valeurs prédictives positives et négatives d'un critère. Ainsi, sur notre sous population où la prévalence (égale au taux de conversion) est de 59%, la valeur prédictive positive est de 83%, et la valeur prédictive négative est de 71%. Si nous nous plaçons désormais dans un contexte populationnel où le taux de conversion approximatif sur 2 ans serait de 40%, la valeur prédictive positive serait de 69%, et la valeur prédictive négative serait de 85%.

Les résultats de notre étude montrent que les scores cognitifs offrent une valeur prédictive limitée quant à la conversion, et en deçà de celle du NTI. Plus encore, aucune combinaison de scores cognitifs ou de scores cognitifs et du NTI ne permet d'améliorer la valeur prédictive du NTI. Ces résultats s'accordent avec l'hypothèse de la réserve cognitive, qui suppose que les sujets peuvent, pendant une certaine durée, masquer les effets de dommages cérébraux sous-jacents. Leur capacité à masquer ces atteintes est modulée par plusieurs facteurs, parmi lesquels leur niveau d'éducation.

De nombreux autres résultats présentés dans notre étude étayent aussi cette hypothèse. Nous avons montré que les sujets les plus éduqués, bien qu'ayant une atteinte anatomique plus importante, avaient un niveau cognitif comparable aux sujets les moins éduqués. D'autre part, nous avons aussi montré que les sujets MCIp évoluant vers la MA dans la deuxième année de suivi avaient un niveau d'éducation plus élevé que ceux évoluant vers la MA dans la première année de suivi. Ces deux résultats montrent bien qu'un niveau d'éducation élevé masque la pathologie sous-jacente et provoque un découplage temporel entre répercussion anatomique et répercussion clinique. L'imagerie anatomique semble moins souffrir de l'effet du niveau d'éducation, ce qui nous permet de détecter la maladie plus tôt à travers son impact anatomique.

Nos résultats indiquent aussi que, du fait de la réserve cognitive, de nombreux sujets MCIs ont un profil anatomique proche de celui des patients MA, mais n'ont peut-être pas encore exprimé cliniquement la MA au bout de deux ans de suivi du fait d'un niveau d'éducation très élevé (Figure 3-7). Nous devrions obtenir d'ici peu les résultats cliniques de la population ADNI sur la troisième année de suivi ; ces résultats nous montreront si les sujets MCIs avec un NTI négatif ont bien évolué vers une MA.

De nombreuses études se sont intéressées à l'hypothèse de la réserve cognitive. Ces études ont montré que, pour un niveau de déficit cognitif donné, les patients MA ayant un niveau

d'éducation élevé présentaient un flux sanguin cérébral régional plus faible (Hanyu *et al.*, 2008), une fixation plus élevée de Pittsburgh Compound B (Kemppainen *et al.*, 2008) et un taux de métabolisme du glucose plus faible (Garibotto *et al.*, 2008; Kemppainen *et al.*, 2008) que les patients MA avec un niveau d'éducation plus faible. Au niveau du groupe diagnostique des MCIa, Solé-Padullés et al (Sole-Padulles *et al.*, 2007) ont montré que les MCIa avec un haut niveau d'éducation avaient, pour un niveau cognitif donné, un volume cérébral moyen plus faible que les MCIa avec un bas niveau d'éducation. Garibotto et al (Garibotto *et al.*, 2008) ont montré que les MCIp ayant un haut niveau d'éducation avaient un métabolisme du glucose plus faible.

Nos résultats indiquent que le lien entre EC et réserve cognitive est relativement complexe et dépasse le cadre de la MA. En effet, nous avons observé que, même chez les sujets sains, les sujets ayant un haut niveau d'éducation avaient un NTI plus faible. D'autres études ont montré des résultats similaires. Coffey et al (Coffey *et al.*, 1999) ont montré que les sujets à haut niveau d'étude restaient sains malgré une atrophie liée à l'âge plus prononcée que chez les sujets à bas niveau d'éducation. Im et al (Im *et al.*, 2006) ont étudié le lien entre EC, niveau d'éducation et dimension fractale, et ont trouvé qu'un haut niveau d'éducation était associé à une dimension fractale importante du cortex, et qu'une dimension fractale importante du cortex était à son tour associée à une faible EC, tout comme si le cortex s'amincissait pour mieux se plisser. Ces résultats tendent à affirmer qu'un haut niveau d'éducation entraîne une EC plus faible, même chez les sujets sains. Cependant, Solé-Padullés et al. (Sole-Padulles *et al.*, 2007) ont trouvé une corrélation positive entre niveau d'éducation et volume cérébral dans une petite population de sujets sains. Nous ne pouvons donc pas conclure quant à l'effet du niveau d'éducation sur l'EC chez les sujets sains. Nous ne pouvons notamment pas affirmer si les effets que nous avons observés proviennent d'une pathologie MA au stade préclinique, ou si l'EC est directement affectée par le niveau d'éducation. Nous projetons de mener des études complémentaires à ce sujet, premièrement en utilisant d'autres modalités d'imagerie, et deuxièmement en étudiant cet effet sur des populations de sujets sains plus jeunes. A ce sujet, la base de données OASIS fournit les images IRM 3D d'une vaste population de sujets sains de 18 à 80 ans, mais aussi le niveau d'éducation pour un certain nombre d'entre eux. En se basant sur cette population, nous pourrions sans doute apporter des éléments de réponse.

Remarquons aussi que la population ADNI est biaisée en termes de niveau d'éducation. Le niveau d'éducation moyen est relativement élevé, ce qui nous a empêché d'étudier l'effet de la réserve cognitive sur des populations à bas niveau d'éducation (inférieur à 10 années d'étude). Des études complémentaires sur d'autres populations nous permettront de compléter nos résultats. Nous allons d'ailleurs, dans les mois qui viennent, étudier la population AMIMAGE en collaboration avec deux équipes de Bordeaux, dirigées respectivement par le Professeur Michèle Allard et le Professeur Jean François Dartigues, qui ont lancé cette étude. La population AMIMAGE, composée de 400 sujets retraités de la Mutuelle Agricole de Gironde, recrutés sans a priori sur leur état clinique et suivis pendant trois ans (suivi clinique + IRM), permettra d'apprécier la valeur prédictive de notre critère dans le cadre d'une étude populationnelle moins biaisée que la population ADNI en termes de niveau d'éducation et de recrutement des sujets.

Nous venons de montrer que l'indice d'atrophie que nous avons mis au point permet d'anticiper d'environ 24 mois le diagnostic de la MA au niveau individuel, car il permet de révéler des atteintes anatomiques dont les répercussions cliniques ne sont pas forcément immédiates. Ces résultats peuvent trouver tout leur intérêt dans le cadre d'une récente proposition de Dubois et al (Dubois *et al.*, 2007). Ces derniers ont souligné le fait que les critères du NINCDS-ADRDA devraient être modifiés pour améliorer le diagnostic précoce de la MA. Les auteurs proposent de nouveaux critères qui intègrent des marqueurs biologiques périphériques, parmi lesquels l'imagerie anatomique. Ils remarquent toutefois qu'aucun marqueur basé sur l'IRM anatomique n'a encore été validé au niveau individuel pour une utilisation en routine clinique. Notre méthode est simple, robuste, automatique et fournit rapidement un indice individuel d'atrophie prédisant avec une bonne précision une évolution future vers la MA. Nous pensons donc qu'elle est une candidate sérieuse pour une application future en routine clinique pour aider au diagnostic précoce de la MA.

Les points essentiels :

- Nous avons mis en évidence des différences importantes d'épaisseur corticale entre sujets sains et patients MA, ainsi qu'entre sujets MCIs et MCIp. Les MCIs ont un profil d'épaisseur corticale proche de celui des sujets sains, alors que les sujets MCIp ont un profil proche de celui des patients MA.
- Le NTI adapté à la MA a été conçu pour exploiter au mieux les différences d'épaisseur corticale entre MCIs et MCIp. Il se base sur les épaisseurs dans le cingulaire postérieur droit, la zone temporale mésiale droite et la zone temporale latérale gauche.
- Ce NTI permet de distinguer à 85% les sujets sains des patients MA, et à 76% les MCIs des MCIp.
- Il permet de révéler les signes anatomiques de la MA au niveau individuel environ 2 ans avant l'apparition des signes cliniques.
- Le décalage temporel entre signes anatomiques et signes cliniques peuvent s'expliquer par l'hypothèse de la réserve cognitive : les sujets masquent dans une certaine mesure la pathologie sous-jacente, et ce d'autant plus que leur niveau d'éducation est élevé.

Partie 4. Applications diverses

Chapitre 1. Etude longitudinale de la population ADNI

Nous avons vu lors de l'analyse transversale précédente que le NTI à l'inclusion présentait des différences significatives entre les 4 groupes diagnostiques, ce qui lui permettait de distinguer les sujets sains des patients MA avec un taux de réussite de 85% et les MCIs des MCIp avec un taux de 76%. Or, nous avons vu dans la Partie 2 (étude de Jack et al (Jack *et al.*, 2005) par exemple) que le taux d'atrophie sur un an était un candidat pour le diagnostic précoce de la MA. Nous avons donc mené une étude longitudinale pour étudier la valeur prédictive de l'évolution du NTI sur un an vis-à-vis de la conversion à la MA.

A. Sous population d'étude

Nous n'avons pas mené l'analyse longitudinale sur l'ensemble de la population que nous avons utilisée pour l'analyse transversale par manque de temps. Pour chaque groupe diagnostique (sujets sains, MCIs, MCIp, patients MA), nous avons donc choisi un sous échantillon de 30 sujets au hasard. Pour chaque groupe diagnostique, le sous échantillon choisi ne présentait pas de différence significative par rapport au groupe total en termes de NTI à l'inclusion, d'âge, de sexe, d'éducation, de MMSE et d'ApoE.

Pour chacun de ces 4*30 sujets, l'image IRM à 12 mois a été téléchargée sur la base de données ADNI. A partir de cette IRM, le NTI a été calculé de la même manière que pour l'étude transversale.

L'étude ADNI fournit des informations relatives au traitement éventuel par inhibiteur de la cholinestérase (IchE) pour les sujets MCla et les patients MA. Nous avons donc mis à profit ces informations pour tester l'effet des IchE sur l'atrophie cérébrale par le biais de l'évolution annuelle du NTI. Les sujets ont donc été séparés en deux groupes : sujets traités par des IchE et sujets non traités. 7 sujets ont été exclus de cette analyse car ils ont débuté un traitement au cours de l'année d'étude. Le groupe de sujets traités comprenait 11MCIs, 19 MCIp et 20 patients MA, et le groupe de sujets non traités comprenait 19 MCIs, 8 MCIp et 12 patients MA.

B. Analyse statistique

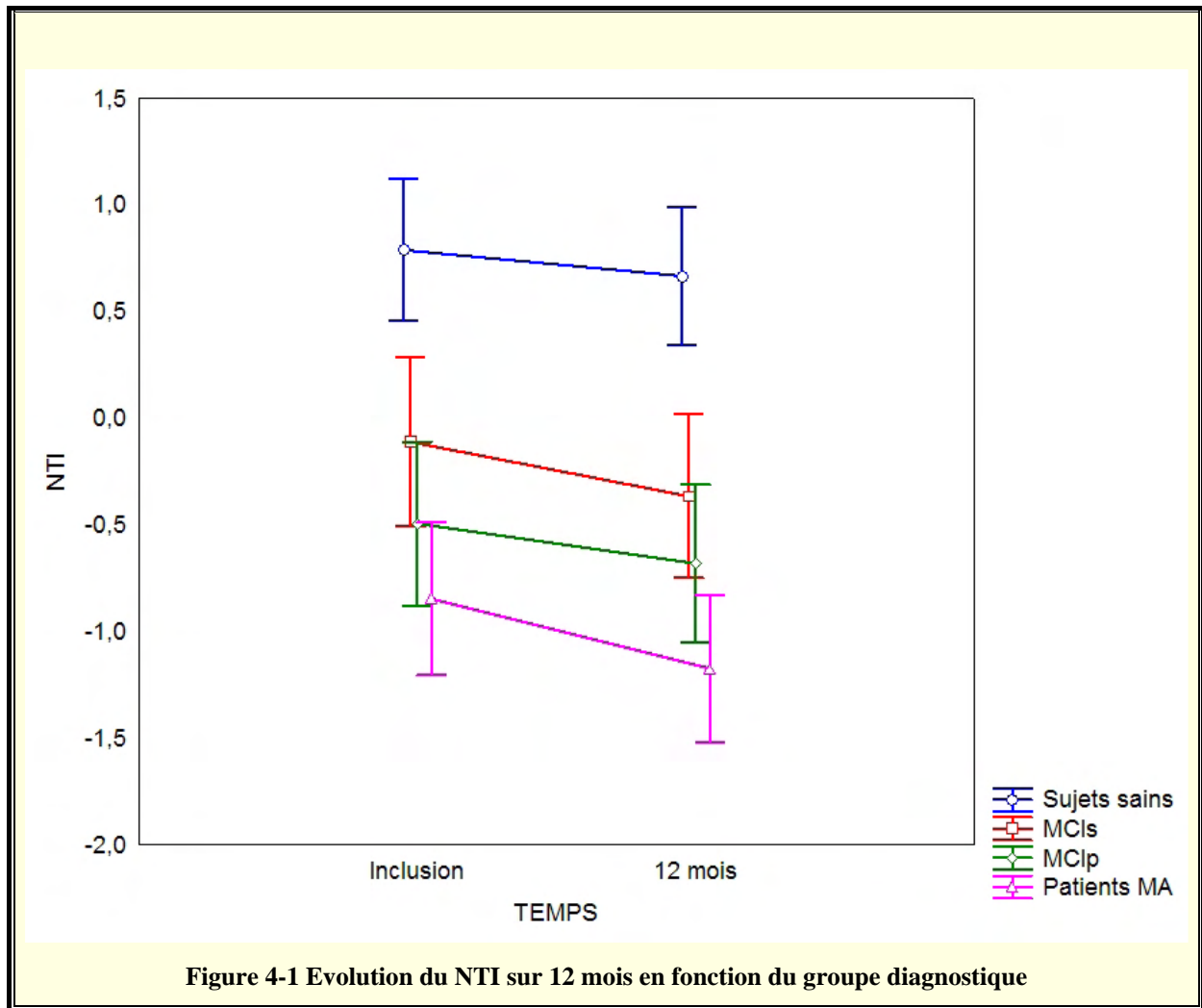
L'évolution du NTI sur 12 mois a été évaluée par une MANCOVA avec un facteur intragroupe (Temps à 2 niveaux : « inclusion » et « 12 mois »), 2 facteurs intergroupes (Diagnostic à 4 niveaux et ApoE à 2 niveaux) et 2 covariables (Age et Niveau d'éducation).

L'effet des IchE sur l'évolution du NTI a été évalué par une MANCOVA avec un facteur intragroupe (Temps à 2 niveaux : « inclusion » et « 12 mois »), et 2 facteurs intergroupes (Traitement à 2 niveaux et Diagnostic à 3 niveaux : « MCIs », « MCIp », « patients MA »). Nous avons aussi évalué l'effet des IchE sur l'évolution cognitive en menant une analyse identique en remplaçant la variable dépendante « NTI » successivement par les variables que nous avons étudiées précédemment lors de l'étude transversale : « MMSE », « AVL », « ADAS-Cog » et « TMTB ». Nous avons aussi mené l'analyse statistique sur le score total à l'ADAS-Cog, car ce score est très souvent utilisé dans les études de la littérature pour évaluer l'efficacité thérapeutique des IchE. L'échelle de ce score est sur 70 points, les scores les plus importants étant associés aux déficits cognitifs les plus prononcés.

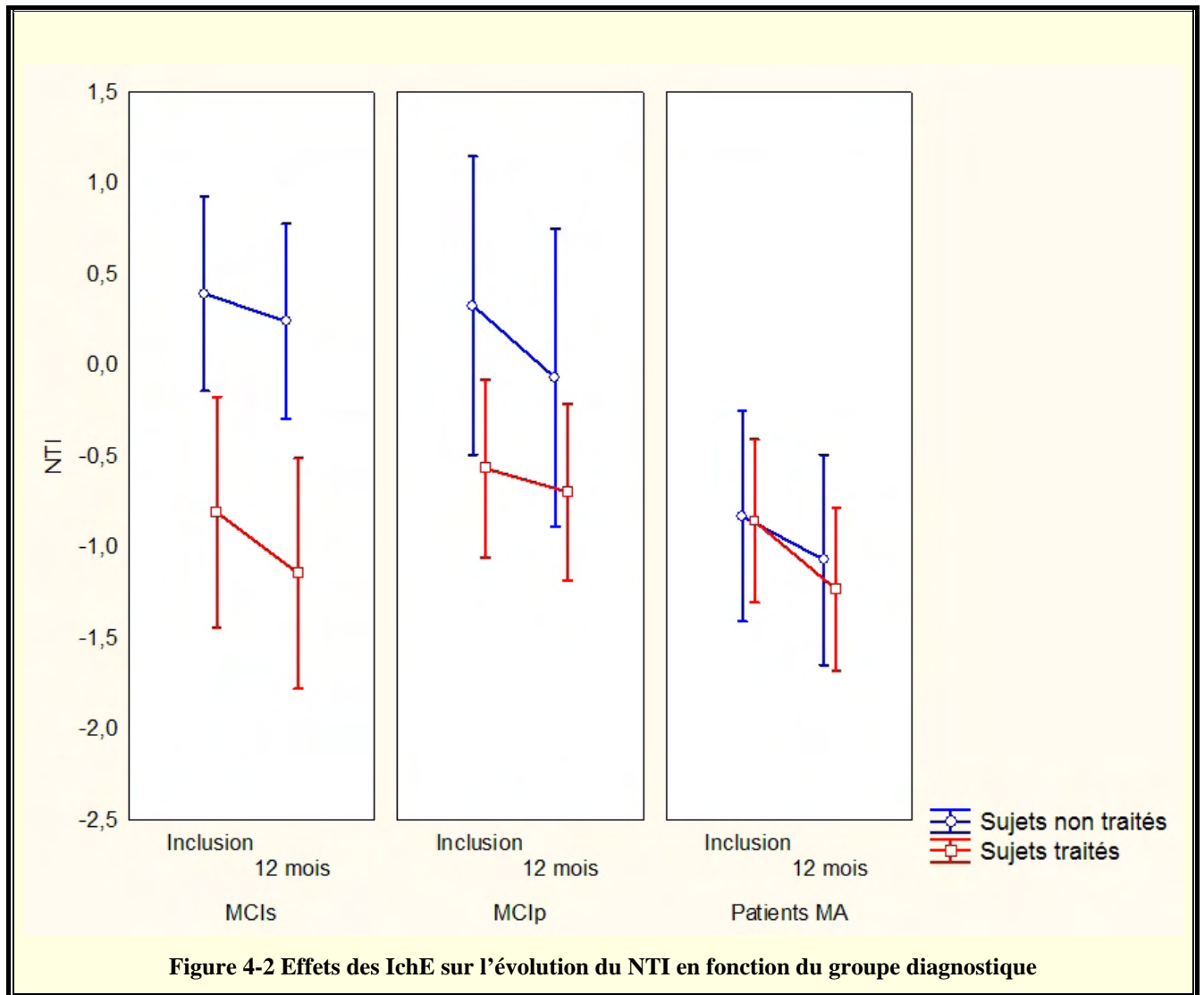
C. Résultats

1. Evolution du NTI

Pour la première MANCOVA, l'effet de la variable Temps était significatif ($p < 0,001$), le NTI diminuant globalement sur un an. Aucune interaction entre les facteurs Temps et Diagnostic n'a été trouvée ($p = 0,21$), montrant que la diminution du NTI sur un an est commune à tous les groupes diagnostiques (Figure 4-1).

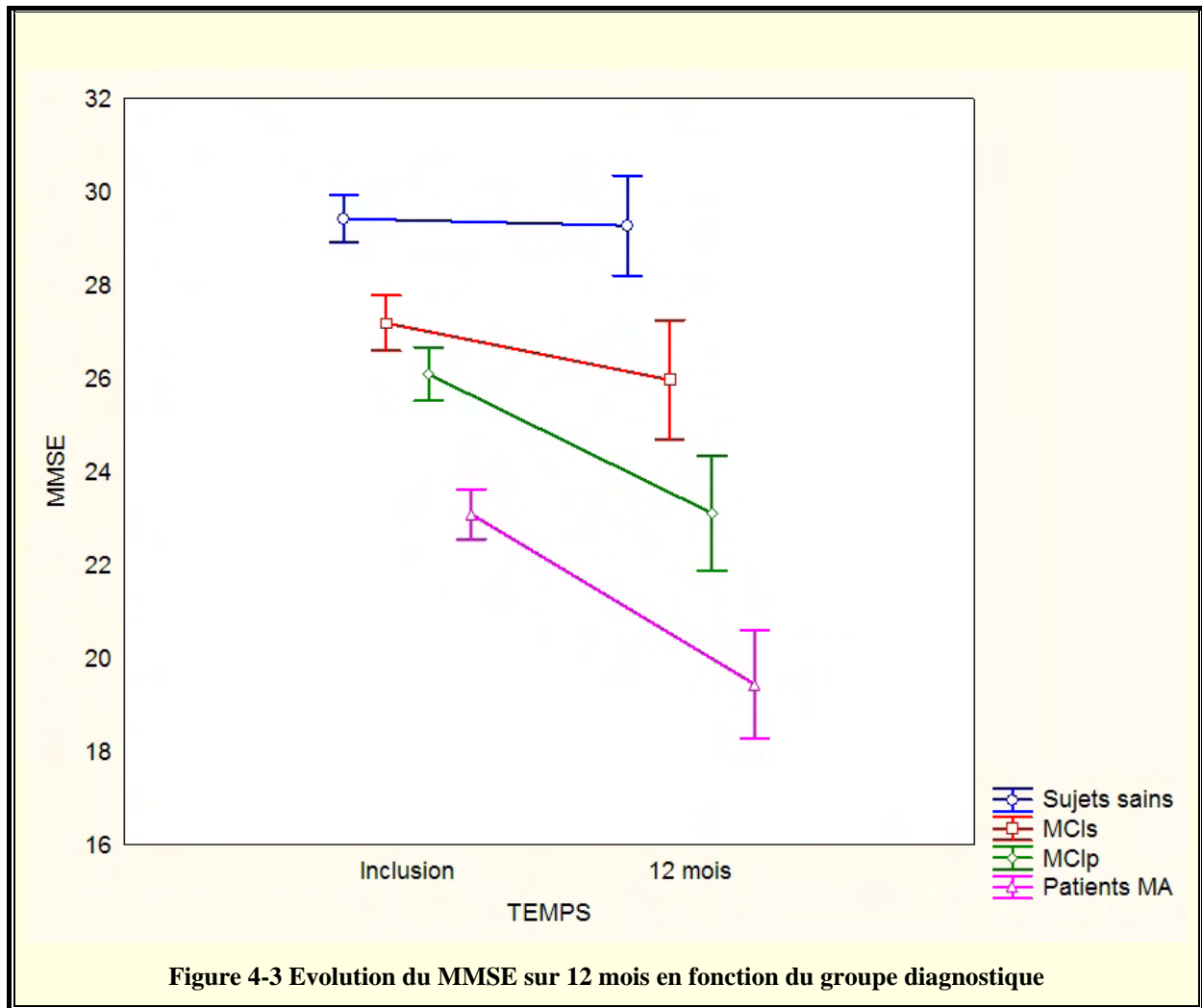


L'analyse des effets des IchE sur l'évolution du NTI n'a mis en évidence aucune interaction entre les facteurs Temps et Traitement ($p=0,89$) (Figure 4-2). Il est intéressant de noter que les sujets recevant un traitement avaient un NTI à l'inclusion significativement plus faible que ceux n'en recevant pas ($p=0,003$).

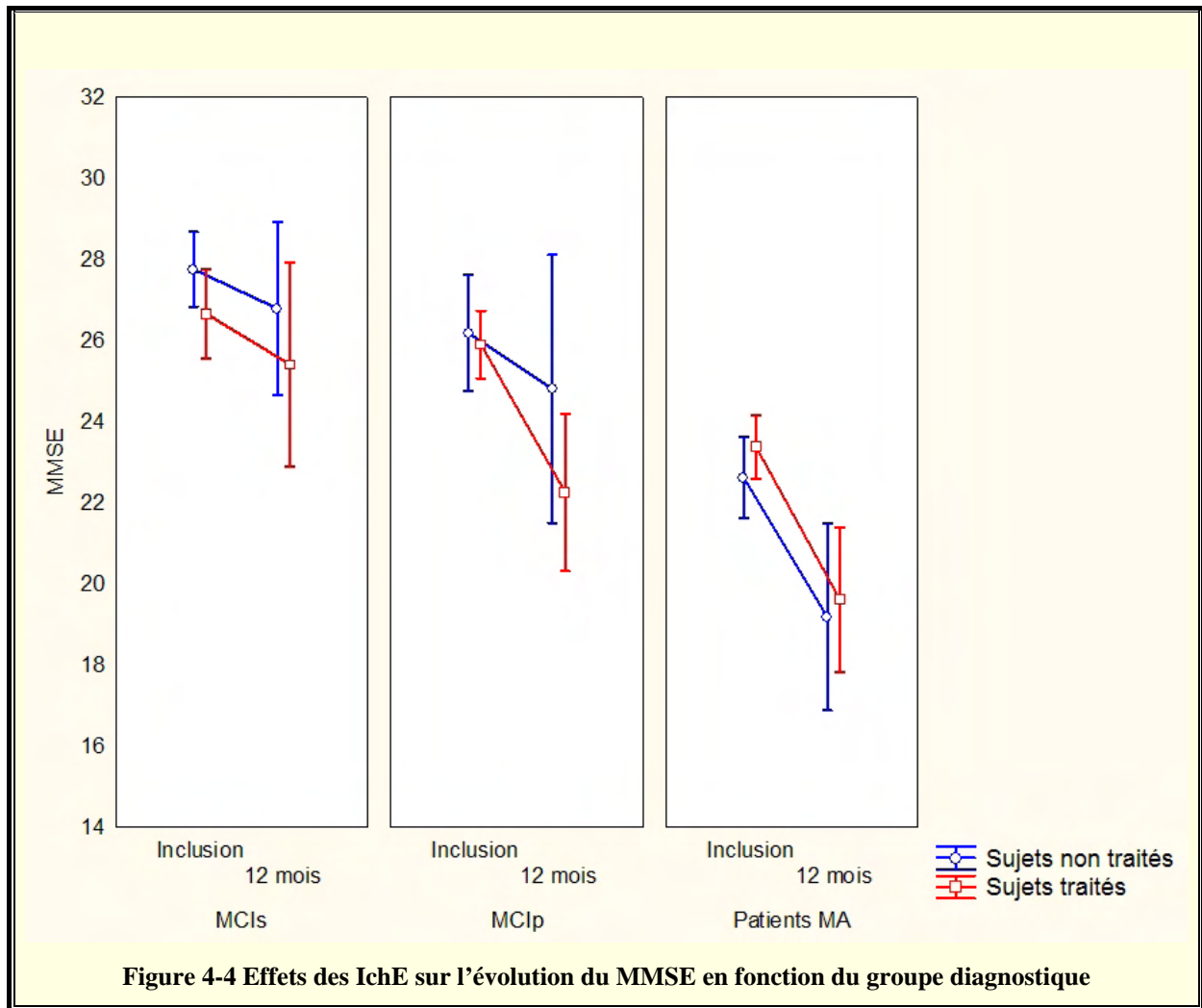


2. Evolution du MMSE

Nous n'avons retrouvé qu'une tendance quant à l'effet de la variable Temps ($p=0,06$), avec une interaction entre les variables Temps et Diagnostic très significatives ($p<10^{-3}$) (Figure 4-3). Des comparaisons planifiées par groupe diagnostique ont montré que l'effet Temps était non significatif seulement pour le groupe des sujets sains ($p=0,74$).



Aucune interaction entre les facteurs Temps et Traitement n'a été trouvée ($p=0,27$) (Figure 4-4). La différence que nous avons trouvée à l'inclusion entre sujets traités et non traités en termes de NTI n'apparaît plus au niveau du MMSE ($p=0,62$).



2. Evolution aux autres scores cognitifs

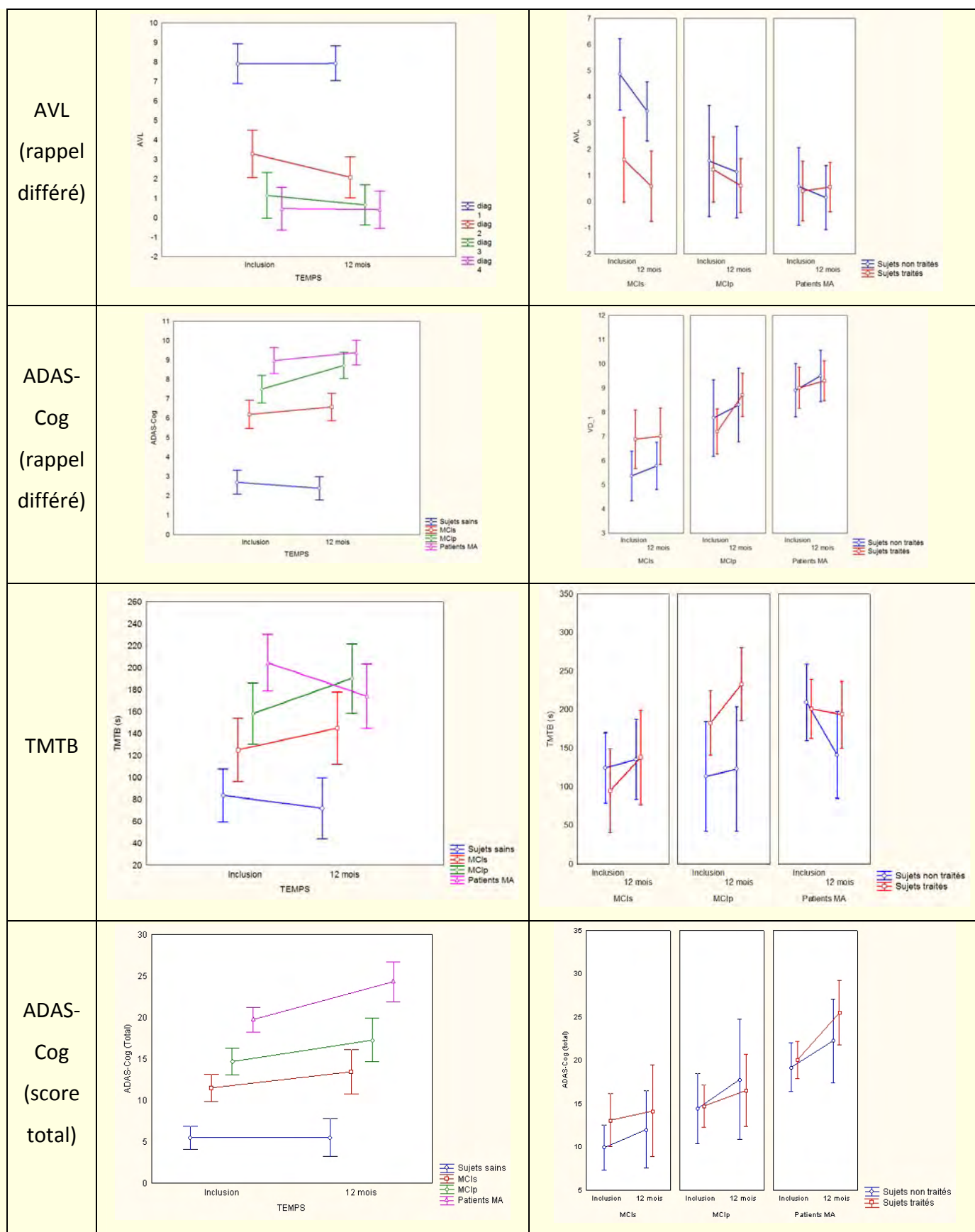


Figure 4-5 Evolution des scores en fonction du groupe diagnostique (à gauche) et effet des IchE sur l'évolution des scores

(à droite)

Aucun effet significatif du facteur Temps n'a été observé pour ces 4 tests. Seul le score total de l'ADAS-Cog augmentait significativement pour le groupe des patients MA ($p < 0,001$) (Figure 4-5).

Aucune interaction entre les facteurs Temps et Traitement n'a été observée, suggérant que le traitement à base d'IchE n'apporte aucune amélioration cognitive significative.

Les sujets traités présentaient un score au rappel différé de l'AVL à l'inclusion significativement plus faible que les sujets non traités ($p = 0,05$). Aucune différence significative n'a été observée pour les autres scores à l'inclusion.

D. Discussion

Nous avons vu dans cette étude longitudinale que l'évolution du NTI était globalement significative ; on retrouve à travers ce résultat le fait que le cortex s'amincit au cours du temps. Cependant, nous n'avons trouvé aucune différence significative en termes de pente d'évolution du NTI entre les groupes diagnostiques. Il est donc inenvisageable d'utiliser l'évolution du NTI comme moyen de prédiction précoce de la MA. Ce résultat semble être en contradiction avec ceux de Jack et al (Jack *et al.*, 2005), qui suggéraient que les MCI ayant une pente d'atrophie importante avaient un risque plus élevé de développer une MA. Cependant, leurs résultats montraient un recouvrement important au niveau des pentes d'atrophie entre les MCI développant une MA et ceux restant stables, compromettant une éventuelle utilisation à l'échelle individuelle.

L'évolution des scores cognitifs ne présente pas le même profil que celui du NTI. Certains scores ne présentent aucune évolution significative à travers les groupes (rappels différés de l'AVL et de l'ADAS-Cog, TMTB, score total de l'ADAS-Cog). Seul le score du MMSE diminue significativement à travers les groupes au cours de l'année d'étude. Les patients MA semblent être ceux qui présentent l'évolution la plus importante, puisqu'ils se dégradent significativement à la fois au MMSE et à l'ADAS-Cog.

Nous avons observé que les IChE ne ralentissaient pas l'atrophie (mesurée par le NTI). Même si ce résultat n'a pas été obtenu dans le cadre d'une étude pharmacologique contrôlée, il est en accord avec de nombreux résultats de la littérature, reportés par Raschetti et al (Raschetti *et al.*, 2007).

Nous n'avons pas retrouvé d'amélioration cognitive significative chez les sujets traités par les IChE. Globalement, les résultats de la littérature concernant l'efficacité de ces traitements montrent une amélioration cognitive nulle ou très légère chez les patients, avec des effets secondaires significatifs. Birks (Birks, 2006) a effectué une méta-analyse sur 10 essais thérapeutiques en double aveugle sur des patients MA suivis pendant au moins 6 mois (intervalle [6 mois, 12 mois]). Cette analyse a montré une amélioration moyenne très légère des patients MA sur l'échelle totale de l'ADAS-Cog. (2,7 points sur une échelle de 70 points). Ces études montraient aussi que les effets secondaires (nausées, vomissements, diarrhées) étaient significativement plus fréquents chez les sujets recevant des IChE que chez ceux recevant un placebo ; la proportion de sujets se retirant au cours de l'étude était aussi plus importante dans le groupe recevant des IChE. Raschetti et al (Raschetti *et al.*, 2007) ont effectué une méta-analyse sur 8 essais thérapeutiques sur des sujets MCI suivis pendant au moins 6 mois (intervalle [6 mois, 36 mois]). Les auteurs ont conclu que les IChE ne permettaient pas de retarder l'évolution vers la MA chez les MCI. Les IChE semblent donc n'entraîner qu'une amélioration cognitive très légère, voire nulle, et nos résultats, bien que n'ayant pas été obtenus dans le cadre d'une étude pharmacologique contrôlée, sont cohérents avec cette conclusion.

Les sujets traités par des IChE présentaient un NTI plus faible à l'inclusion par rapport aux sujets non traités. Une des hypothèses serait que les neurologues aient administré des IChE aux sujets qu'ils considéraient comme les plus atteints par la maladie. Cependant, en termes cognitifs, les sujets traités et non traités ne différaient que par le rappel différé de l'AVL. La décision d'administrer ou non des IChE semble donc avoir été basée sur une appréciation générale de la part du praticien, décelant ainsi la pathologie sous jacente, plutôt que sur un seul score cognitif.

Chapitre 2. Etude préliminaire de la dyslexie

Nous présentons ci-dessous une étude pilote visant à mettre en évidence d'éventuelles différences morphologiques entre sujets sains et sujets dyslexiques. Même si l'intérêt clinique est moindre que pour la MA, nous allons essayer au cours de cette étude de construire un NTI adapté à la dyslexie, pour montrer que notre méthodologie peut s'adapter à d'autres pathologies que la MA.

A. Population

La population d'étude comprend 15 sujets dyslexiques suivis par le Dr. Demonet, et 15 sujets sains. Tous les sujets sont droitiers et de langue maternelle française, et les deux groupes ne se différencient pas en termes d'âge ($p=0,40$).

B. Méthode

La première distinction du trouble de la dyslexie est faite en Allemagne par Oswald Berkhan en 1881. Cet ophtalmologiste désigne alors des difficultés pour de jeunes garçons face à la lecture et l'écriture en l'absence d'altération des autres capacités. Le terme dyslexie n'a été appliqué à cette identification que 6 ans plus tard par Rudolf Berlin.⁸

A partir de l'IRM de chaque sujet, nous avons calculé l'épaisseur corticale (EC).

Chaque carte d'EC a été découpée en 108 zones en utilisant l'atlas des gyri. Pour chaque zone, l'EC moyenne a alors été comparée entre les deux groupes à l'aide d'une ANCOVA avec un facteur intergroupe (Diagnostic à deux niveaux : « sain » et « dyslexique ») et une covariable (l'âge). Le seuil

de significativité utilisé a été obtenu en corrigeant le seuil initial ($p=0,05$) pour comparaisons multiples par la méthode de Bonferroni : sa valeur était donc égale à $p=0,05/108=0,00046$.

Pour chaque gyrus, nous avons testé une différence de symétrie entre les deux groupes. Pour cela, nous avons calculé, pour chaque gyrus, la différence d'épaisseur moyenne entre le gyrus gauche et le gyrus droit, et avons comparé cette différence entre les deux groupes par une ANCOVA avec un facteur intergroupe (Diagnostic à deux niveaux : « sain » et

⁸ <http://fr.wikipedia.org/wiki/Dyslexie>

« dyslexique ») et une covariable (l'âge). Le seuil de significativité utilisé a été obtenu en corrigeant le seuil initial ($p=0,05$) pour comparaisons multiples par la méthode de Bonferroni : sa valeur était donc égale à $p=0,05/54 \approx 0,001$.

La description du NTI (Partie 2, Chapitre 3) stipulait qu'il fallait un nombre suffisant de sujets dans chaque groupe (typiquement $n \geq 50$) pour pouvoir construire correctement un indice d'atrophie. Nous n'avions pas à notre disposition suffisamment de sujets pour pouvoir mener à bien une analyse correcte. Nous avons cependant essayé de constituer un NTI adapté à la dyslexie à partir de notre petite population d'étude. Pour cela, nous avons adapté la méthodologie.

Pour optimiser le choix de zones impliquées dans le calcul du NTI, nous sommes partis d'un sous ensemble constitués par les zones présentant une différence significative (ou une tendance) entre les 2 groupes. Nous avons alors constitué l'ensemble des combinaisons possibles. Pour chaque combinaison de zones, nous avons estimé sa capacité prédictive, en répétant 100 fois la procédure suivante de manière à ce que l'estimation de la valeur prédictive soit moins dépendante de l'échantillon d'apprentissage. 8 sujets sains et 8 sujets dyslexiques ont été choisis au hasard dans leur groupe respectif, la fonction discriminante normée a alors été calculée à partir de ces 16 sujets, puis a été appliquée aux 7 sujets sains et aux 7 sujets dyslexiques restants, leur affectant ainsi un NTI. Une courbe ROC a été constituée et l'AUC calculée. La valeur prédictive de la combinaison de zones a ensuite été estimée par la moyenne des AUC sur les 100 répétitions (en choisissant à chaque fois les sujets au hasard). La combinaison de zones optimale est celle pour laquelle l'AUC est maximale.

Après détermination de la combinaison de zones optimale, nous avons calculé le NTI pour chaque sujet S en choisissant 100 fois au hasard 8 sujets sains et 8 sujets dyslexiques (différents du sujet S), en calculant la fonction discriminante à partir des valeurs moyennes des 16 sujets dans les zones optimales, puis en appliquant cette fonction aux valeurs moyennes du sujet S. Le NTI final du sujet S est alors la moyenne des 100 valeurs calculées.

C. Résultats

Différences entre les groupes :

La Figure 4-6 présente les différences en mm entre sujets sains et sujets dyslexiques.

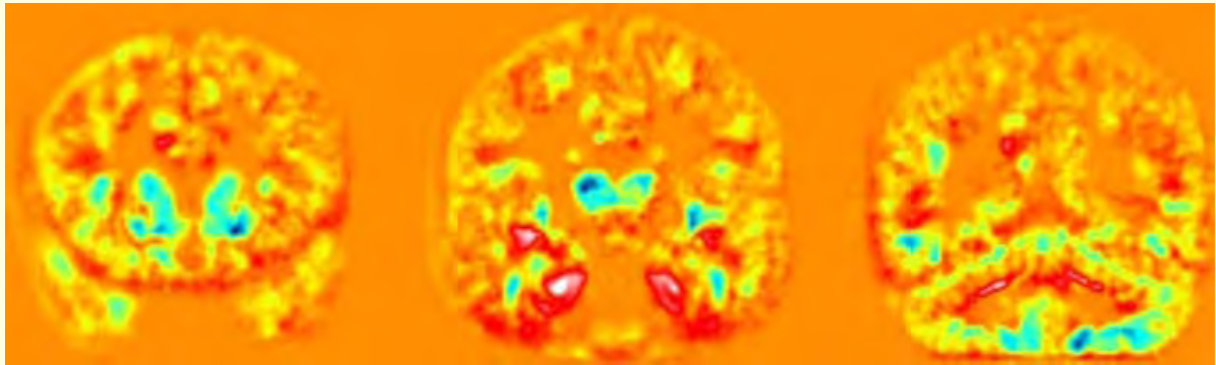


Figure 4-6 Carte des différences entre sujets sains et sujets dyslexiques

Le bleu désigne des hypertrophies chez les dyslexiques, le rouge des atrophies. On observe une hypertrophie importante au niveau des noyaux caudés (gauche), des thalami (milieu) et du cervelet (droite), ainsi qu'une atrophie des gyri parahippocampiques et des gyri fusiformes.

Hypertrophie :

Des hypertrophies significatives ($p < 10^{-4}$) ont été trouvées chez les sujets dyslexiques au niveau des noyaux caudés, du putamen droit, des thalami, et des deux hémisphères cérébelleux (zones VIII et IX bilatérales, correspondant à la partie inféro-postérieure du cervelet) (Figure 4-7).

Seules des tendances ont été observées dans les zones suivantes : gyrus frontal moyen droit ($p=0,03$), gyrus rectus gauche ($p=0,02$), gyrus fusiforme gauche ($p=0,05$), gyri postcentraux ($p=0,04$), gyrus temporal supérieur gauche ($p=0,02$), pole temporal inférieur gauche ($p=0,02$) et gyrus temporal moyen droit ($p=0,02$).

Atrophie :

Seules des tendances ont été observées dans le gyrus fusiforme gauche ($p=0,05$) et le gyrus temporal supérieur gauche ($p=0,02$).

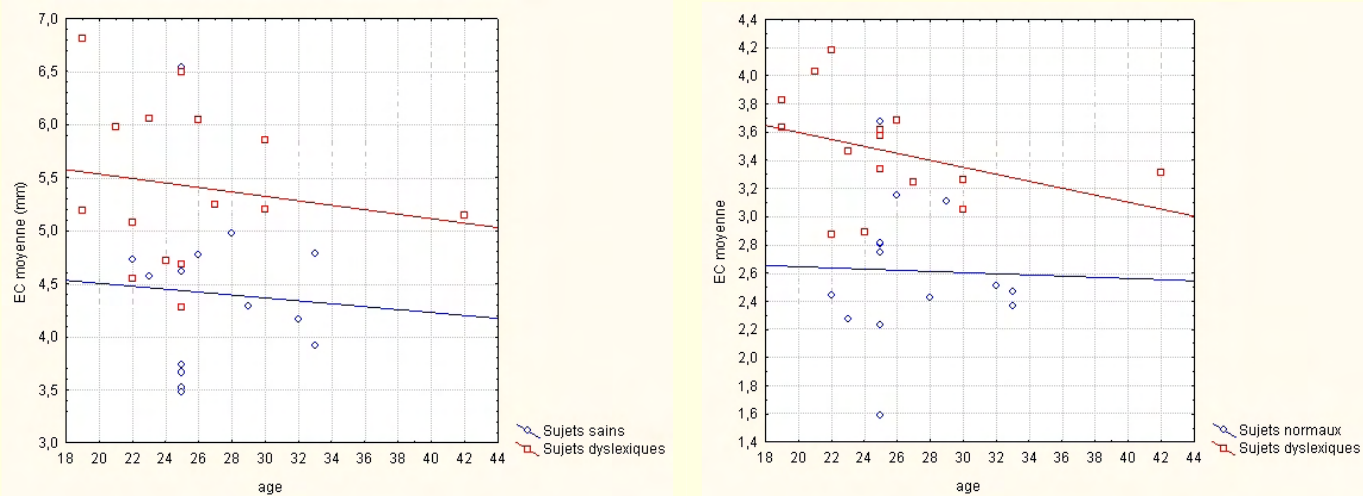
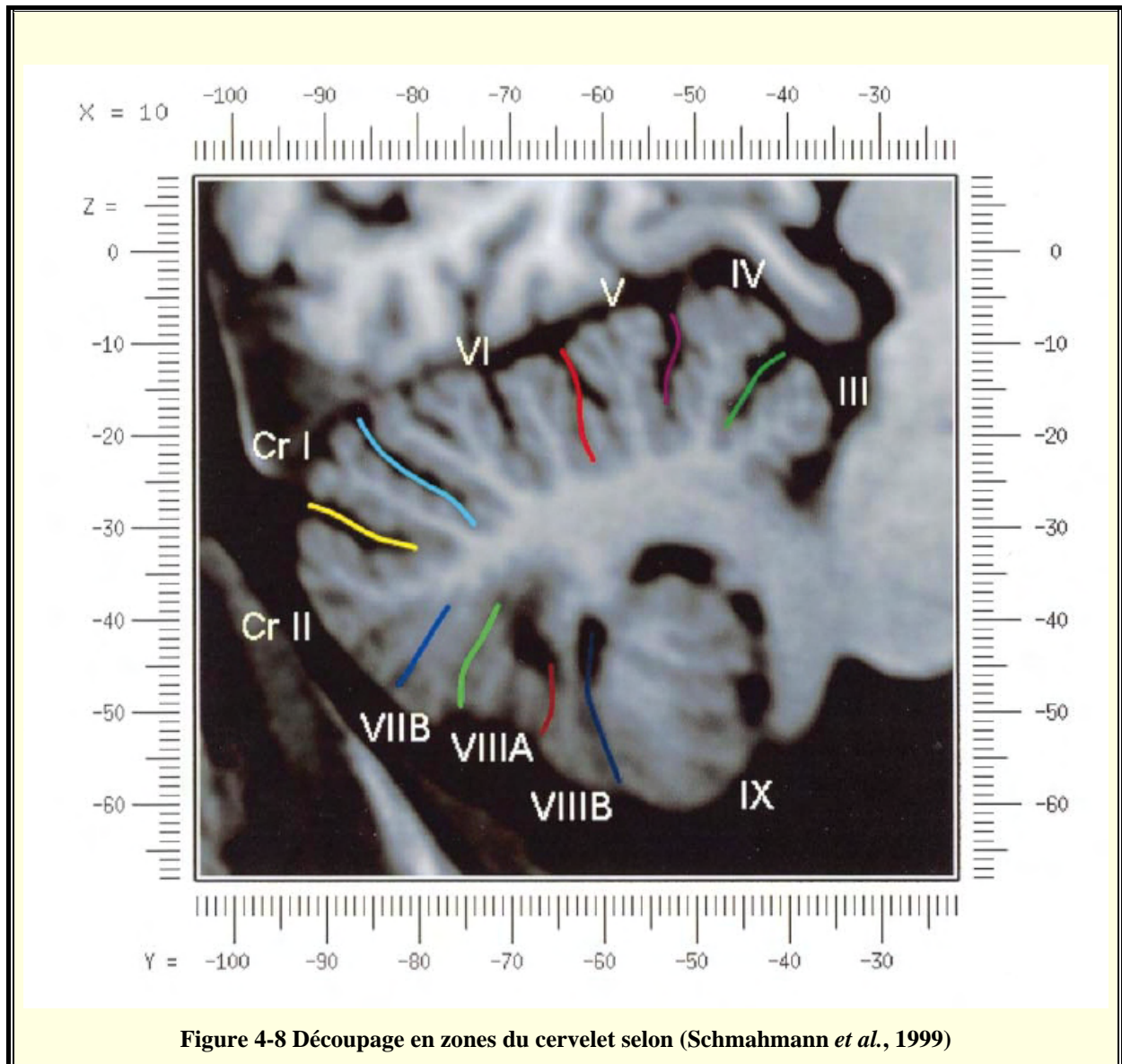


Figure 4-7 Diagramme âge / épaisseur de la zone VIII droite du cervelet (diagramme à gauche) et du noyau caudé droit (diagramme à droite)

On observe une différence très nette entre les deux groupes diagnostiques, les sujets dyslexiques ayant une épaisseur plus importante dans ces 2 zones

Nous avons trouvé une différence significative de symétrie au niveau du gyrus temporal supérieur ($p=0,001$), ainsi qu'une tendance au niveau de la partie inféro-postérieure latérale du cervelet (zone Cr II selon (Schmahmann *et al.*, 1999) voir Figure 4-8) ($p=0,006$). Pour le gyrus temporal supérieur, la différence ($EC_{\text{gauche}} - EC_{\text{droite}}$) était différente de 0 pour les sujets sains ($0,23 \pm 0,18$ mm), mais pas pour les dyslexiques ($-0,09 \pm 0,23$ mm). Cependant, pour le cervelet, cette différence ne s'écartait pas significativement de 0 pour les 2 groupes.



Mise au point du NTI :

Deux combinaisons de zones permettaient de classer les sujets sains des sujets dyslexiques à 95%. La première incluait le gyrus fusiforme gauche, le putamen droit, le noyau caudé droit et la partie inféro postérieure intérieure du cervelet gauche (zone IX). La seconde était sensiblement identique mais incluait la zone IX droite du cervelet à la place de la gauche. Comme pour la MA, plusieurs combinaisons de zones offraient un taux de classification inférieure à 95%, mais relativement proche. Dans les 5 premières combinaisons, le gyrus fusiforme gauche et le putamen droit étaient toujours représentés.

D. Discussion

Nous avons trouvé des différences morphologiques très importantes et très diffuses entre sujets dyslexiques et sujets non dyslexiques. Ces différences étaient situées principalement dans la zone temporale gauche, dans la partie inféro postérieure du cervelet et dans les noyaux gris centraux (noyau caudé, putamen, thalamus).

Les atteintes au niveau du lobe temporal ont été largement décrites dans la littérature en utilisant des techniques de type VBM. Brown et al (Brown *et al.*, 2001) ont montré une atrophie des gyri temporaux supérieur, moyen et inférieur gauches ainsi que du gyrus temporal supérieur droit, alors que nous avons trouvé une hypertrophie dans cette dernière structure. Silani et al (Silani *et al.*, 2005) ont eux aussi trouvé une atrophie chez les dyslexiques au niveau du gyrus temporal moyen gauche, mais une hypertrophie dans la partie postérieure de cette structure. Kronbichler et al (Kronbichler *et al.*, 2008) ont observé une atrophie du gyrus fusiforme gauche, ainsi qu'une hypertrophie du gyrus temporal supérieur gauche et une atrophie du gyrus temporal moyen droit, alors que nous avons reporté des résultats inverses pour ces régions.

Nous avons aussi mis en évidence des différences au niveau de certaines parties du cervelet, surtout au niveau inféro postérieur (hypertrophie). Brown et al (Brown *et al.*, 2001) ainsi que Kronbichler et al (Kronbichler *et al.*, 2008) ont obtenu des résultats dans cette région, mais dans le sens d'une atrophie. Pernet et al (Pernet *et al.*, 2009) ont montré que le cervelet droit (avec le noyau lentiforme droit) était la région où les sujets dyslexiques différaient le plus des sujets sains. Cependant, ils ont montré que certains sujets présentaient des hypertrophies dans ces régions, et d'autres des atrophies. Il existerait alors quatre types de sujets dyslexiques du point de vue anatomique, suivant s'ils présentent des atrophies / hypertrophies dans le cervelet / noyau lentiforme. D'après la Figure 4-7, il semblerait que notre population ne soit constituée que de sujets dyslexiques ayant des hypertrophies dans le cervelet et dans le noyau lentiforme.

Des différences ont été observées au niveau des noyaux gris centraux, les sujets dyslexiques présentant une hypertrophie dans ces régions. Brown et al (Brown *et al.*, 2001) ont trouvé une atrophie chez les sujets dyslexiques au niveau des noyaux caudés et des thalami. Comme nous l'avons expliqué précédemment, Pernet et al (Pernet *et al.*, 2009) ont montré que le noyau lenticulaire droit était le siège d'importantes modifications morphologiques

chez les sujets dyslexiques, mais certains sujets présentaient des hypertrophies dans ces régions, et d'autres des atrophies.

En 1925, Samuel T. Orton, un neurologue qui étudie principalement les victimes d'AVC, découvre le cas d'une perte de la capacité de lire. Il se met à étudier les difficultés liées plus spécifiquement à la lecture, et il découvre un syndrome qui n'est pas lié à des dommages cérébraux. Il la nomme « *strephosymbolia* », ce qui signifie « signes tordus », et il l'associe à la difficulté d'associer des signes sous leur forme visuelle et sous leur forme parlée. Il précise que ce déficit n'est pas strictement lié à un déficit visuel. Il estime que ce trouble est lié à l'asymétrie cérébrale, et causé par l'échec de l'établissement d'une position dominante (d'un hémisphère sur l'autre). Il a également fait observer qu'il a majoritairement eu affaire à des gauchers ou des ambidextres (bien que cette prédominance soit difficile à généraliser).⁹

Les travaux de Galaburda et al (Galaburda *et al.*, 1979) ont mis en évidence une absence d'asymétrie chez les sujets dyslexiques au niveau du planum temporale, alors que cette zone présente une forte asymétrie chez les sujets normaux. Nos résultats confirment cette absence d'asymétrie. De nombreuses études (par exemple (Pernet *et al.*, 2009; Robichon *et al.*, 2000; Zadina *et al.*, 2006)) n'ont quant à elles retrouvé aucune différence d'asymétrie entre les deux groupes. Nos résultats suggèrent aussi une absence d'asymétrie au niveau de la zone Cr II du cervelet chez les sujets dyslexiques par rapport aux sujets normaux. Cependant, aucun des deux groupes ne présentaient, dans l'absolu, une asymétrie significative. Kibby et al (Kibby *et al.*, 2008) ont mis en évidence, sur une population de sujets dyslexiques jeunes (8-12 ans), une asymétrie (droite > gauche) plus importante chez les sujets dyslexiques que chez les sujets

sains. Ce résultat n'est pas strictement identique au nôtre (sans doute parce que les sujets de l'étude de Kibby et al étaient beaucoup plus jeunes que les nôtres). Il montre toutefois que le cervelet, tant en termes d'atrophie que d'asymétrie, est le siège de différences morphologiques importantes dans la dyslexie.

Nous avons mis au point un NTI permettant de classer à 95% les sujets normaux des sujets dyslexiques. Ce résultat reste à confirmer sur un groupe plus important de sujets dyslexiques, car nous avons du adapter la méthodologie de construction du NTI et n'avons pas pu procéder à une validation croisée.

La combinaison de zones optimale incluait, outre le gyrus fusiforme gauche, deux régions sous corticales et une région cérébelleuse. Ce résultat est partiellement en accord avec ceux

⁹ <http://fr.wikipedia.org/wiki/Dyslexie>

de Pernet et al (Pernet *et al.*, 2009), qui ont montré que le cervelet et le noyau lenticulaire droits sont les zones qui diffèrent le plus entre sujets normaux et sujets dyslexiques.

L'utilité clinique du NTI que nous avons constitué est à discuter. Il serait peut-être plus utile, dans de futures études, d'étudier les différences morphologiques entre différents types de sujets dyslexiques et de créer un NTI permettant de les distinguer.

Chapitre 3. Etude préliminaire de la maladie de Parkinson

Tout comme pour la dyslexie, l'étude présentée ci-dessous est une étude pilote visant à mettre en évidence d'éventuelles différences morphologiques entre sujets sains et sujets atteints de la maladie de Parkinson (MP). Nous analyserons aussi les corrélations entre mesures de l'EC et données cliniques caractérisant la MP.

A. Population

La population est constituée de 16 sujets sains dont l'âge varie entre 46 et 77 ans

James Parkinson (1755 – 1824) est un médecin, géologue, paléontologue et activiste politique anglais. Il a été le premier à publier une description détaillée de six patients présentant les symptômes de la maladie qui porte maintenant son nom, dans un livre écrit en 1817 et intitulé « *An Essay on the Shaking Palsy* ». Fait inhabituel pour une telle description, il n'a pas examiné lui-même ces malades mais les a observés pendant leur promenade quotidienne. Ce fut Jean-Martin Charcot qui proposa pour cette affection le terme « *Maladie de Parkinson* » plus de 60 ans après, alors que cette pathologie avait été initialement intitulée « *paralysis agitans* » ou « *shaking palsy* » par Parkinson.¹⁰

(moyenne : 61,6 ans ; écart-type : 9,4 ans) et de 19 patients MP appariés en âge. Aucun de ces patients ne présentait de démence, et la durée moyenne depuis le début de la maladie était de 5,89 ans. D'autre part, certaines données cliniques étaient disponibles. Pour 17 de ces patients, nous avons à disposition leur score à l'Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) on (moyenne : 17,23 ; écart-type : 8,6) ; « on » désigne une période où le patient jouit d'une mobilité optimale, opposée à une période « off » où la mobilité du patient est amoindrie. Pour 5 patients, nous avons à disposition l'UPDRS off (moyenne : 24,5 ; écart-type : 9,3) .

B. Méthode

A partir de l'IRM de chaque sujet, nous avons calculé l'épaisseur corticale (EC).

Chaque carte d'EC a alors été découpée en 108 zones en utilisant l'atlas des gyri. Pour chaque zone, l'EC moyenne a été comparée entre les deux groupes à l'aide d'une ANCOVA avec un facteur intergroupe (Diagnostic à deux niveaux : « sain » et « patient MP ») et une

¹⁰ http://fr.wikipedia.org/wiki/James_Parkinson

covariable (l'âge). Le seuil de significativité utilisé a été obtenu en corrigeant le seuil initial ($p_{\text{initial}}=0,05$) pour comparaisons multiples par la méthode de Bonferroni ($p_{\text{final}}=0,05/108=0,00046$).

Nous avons ensuite constitué un NTI adapté à la MP en utilisant la même méthodologie que pour le chapitre précédent.

Enfin, pour analyser les corrélations entre EC et données cliniques, nous avons choisi d'utiliser des corrélations non paramétriques du fait que le nombre d'individus était faible. Des corrélations de rang (R de Spearman) ont donc été effectuées entre l'EC moyenne dans chacune des 108 zones et les données cliniques (durée de la maladie, UPDRS on, UPDRS off).

C. Résultats

Différences entre les groupes :

La Figure 4-9 présente les différences en mm entre sujets sains et patients MP.

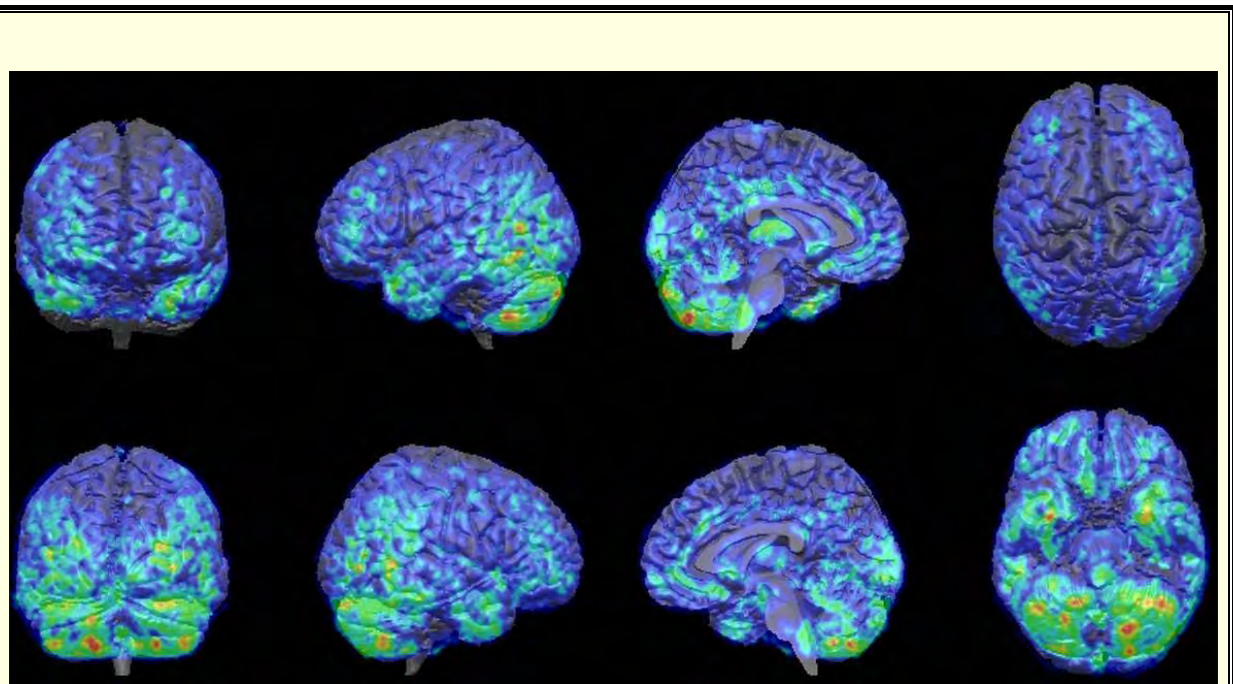


Figure 4-9 Carte des différences entre sujets sains et patients MP

L'échelle des couleurs va du bleu clair (0mm de différence) au rouge (3mm de différence dans le sens d'une atrophie). Les différences sont très marquées au niveau du cervelet et du lobe temporal postérieur. Quelques différences sont observables dans le lobe frontal.

Aucune des 108 zones ne présentait de différences significatives entre les groupes après correction pour comparaisons multiples. Seules des tendances ont pu être observées en utilisant le seuil non corrigé ($p=0,05$). Ainsi, nous avons observé des atrophies dans les zones suivantes : gyrus frontal moyen droit orbitaire ($p=0,02$), gyrus cingulaire moyen droit ($p=0,03$), hippocampe droit ($p=0,04$) et gauche ($p=0,04$), gyrus supra marginal gauche ($p=0,004$), gyrus angulaire gauche ($p=0,009$), gyrus temporal supérieur droit ($p=0,008$) et gauche ($p=0,01$), pole temporal moyen droit ($p=0,004$) et gauche ($p=0,005$), cervelet gauche (zone VIII) ($p=0,03$).

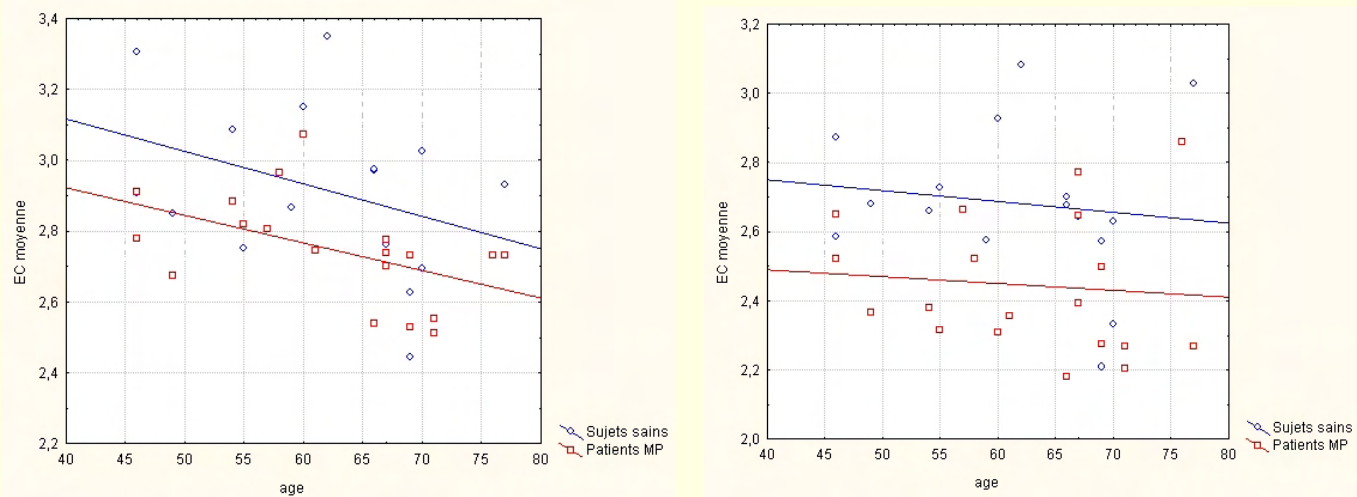


Figure 4-10 Diagramme âge / épaisseur du gyrus temporal supérieur droit (diagramme à gauche) et du gyrus supramarginal gauche (diagramme à droite)

Mise au point du NTI :

La combinaison optimale de zones était constituée du gyrus supramarginal gauche et du pole temporal supérieur droit. Le NTI ainsi calculé permettait de distinguer dans 77% des cas les sujets sains des patients MP (sensibilité : 75% ; spécificité : 79%). Tout comme pour la MA, plusieurs combinaisons amenaient à un taux de classification aux alentours de 77%. Sur les 5 combinaisons classant à 77%, le gyrus supramarginal gauche était toujours représenté, et le pole temporal supérieur droit était représenté trois fois, alors que le cervelet (zone VIII) et le pole temporal supérieur gauche intervenaient chacun une fois.

Corrélations avec les données cliniques :

La durée de la maladie était corrélée avec l'épaisseur moyenne des gyri cingulaires antérieur et postérieur droits, du cuneus droit, du pallidum droit et du cervelet gauche (zone X).

L'UPDRS on était corrélé avec l'épaisseur moyenne du gyrus fusiforme gauche, du gyrus temporal supérieur droit et du cervelet (zone VI).

L'UPDRS off était corrélé avec l'épaisseur moyenne du gyrus pariétal inférieur gauche, du gyrus temporal moyen droit et du cervelet droit (zone IX).

D. Discussion

Nous avons analysé dans cette étude les différences morphologiques entre sujets sains et patients MP. Nous n'avons pas obtenu de résultats significatifs, mais seulement des tendances. Ceci pourrait être expliqué par le fait que notre effectif était relativement réduit (16 sujets sains contre 19 patients), avec une répartition des âges dans chaque groupe très étendue (de 46 à 77 ans). Il était assez difficile dans ces conditions d'avoir des échantillons représentatifs par tranche d'âge, à la différence de la population ADNI.

Les résultats indiquent cependant des atrophies dans certaines régions cérébrales, et les graphes âge / épaisseur (Figure 4-10) semblent le confirmer.

Nous avons mis en évidence des atrophies dans les régions temporales (hippocampes et pôles temporaux supérieurs et moyens). L'atrophie temporale a été largement reportée dans la littérature. Bouchard et al (Bouchard *et al.*, 2008) ont montré une atrophie significative, par rapport à des sujets sains, au niveau de l'hippocampe et de l'amygdale chez les patients MP ayant une démence, et de l'amygdale seule chez des patients MP sans démence. Dans un article de revue, Dagher et Nagano-Saito (Dagher *et al.*, 2007) rapportent plusieurs résultats qui mettent en évidence une atrophie des structures hippocampiques avant même l'apparition clinique d'une démence. Enfin, Minnerop et al (Minnerop *et al.*, 2007) ont montré, dans une étude VBM, que les patients souffrant d'atrophie multi systématisée de type Parkinson présentaient des atrophies dans les gyri temporaux supérieurs et dans l'hippocampe droit.

Nous avons trouvé une atrophie au niveau du gyrus frontal moyen droit orbitaire. Les résultats de Beyer et al (Beyer *et al.*, 2007) mettent aussi en évidence des différences au

niveau du lobe frontal, mais bien plus étendues que pour notre population : l'atrophie touchait les gyri frontaux inférieur, médial et supérieur droit. (Remarquons que, comme pour notre population, les différences au niveau frontal n'ont été observées qu'à droite.) Ces différences plus étendues peuvent être dues au fait que leur population de patients MP était beaucoup plus importante que la nôtre ($n=31$) avec une distribution des âges plus compacte ($75,2 \pm 5,2$ ans).

Nous avons aussi observé des atrophies au niveau du gyrus cingulaire moyen droit et du gyrus supramarginal gauche. Nous n'avons pas trouvé de résultat similaire sur des populations de patients MP, mais Minnerop et al (Minnerop *et al.*, 2007) ont trouvé des résultats semblables (avec la même latéralité) sur une population de patients souffrant d'atrophie multi systématisée de type Parkinson.

Enfin, nous avons observé une atrophie au niveau du cervelet gauche (zone VIII). Seule l'étude de Minnerop et al (Minnerop *et al.*, 2007) sur des patients atteints d'atrophie multi systématisée de type Parkinson a montré des résultats similaires.

Nous n'avons pas trouvé d'atrophie significative au niveau des structures sous corticales. Cependant, Nagano-Saito et al (Nagano-Saito *et al.*, 2005) ont montré une atrophie du striatum et du thalamus seulement chez des patients MP avec démence, alors que cette atrophie n'apparaissait pas chez les patients MP sans démence. Le fait que notre population n'est composée que de patients MP sans démence expliquerait donc pourquoi nous n'avons pas retrouvé d'atrophie sous corticale.

Nous avons vu que les épaisseurs moyennes dans certains gyri étaient corrélées avec la durée de la maladie, l'UPDRS on et l'UPDRS off. Nous n'avons pas, à ce jour, trouvé de résultats de corrélations avec ces données cliniques dans la littérature. Nagano-Saito et al (Nagano-Saito *et al.*, 2005) ont montré que les performances de patients MP sans démence aux matrices progressives de Raven (qui testent les fonctions exécutives ainsi que la mémoire déclarative) étaient corrélées aux mesures volumiques dans les gyri parahippocampiques et dans le cortex préfrontal. Nous n'avons pas les scores aux matrices de Raven pour notre population et n'avons donc pas pu effectuer la même analyse.

Dans cette étude préliminaire, nous avons mis au point un NTI permettant de séparer à 80% les sujets sains des patients MP. Toutefois, à cause du faible échantillon dont nous

dispositions, nous avons du adapter la méthodologie, et le choix de la combinaison optimale de zones est donc moins fiable que celui que nous avons effectué sur le modèle de la MA. D'autre part, nous n'avons pas pu faire de validation croisée sur notre échantillon ; il serait intéressant de l'appliquer sur une nouvelle population de patients MP pour valider ce score de classification.

Nous avons d'autre part testé la capacité du NTI en diagnostic différentiel : nous avons appliqué le NTI adapté à la MP sur la population de 130 sujets sains et 130 patients MA de l'ADNI ; 117 sujets sains (90%) ont été classés comme « anatomiquement sain » par le NTI, mais 104 patients MA (80%) ont été classés comme « anatomiquement MP ». La procédure inverse (application du NTI adapté à la MA à la population de 16 sujets sains et 19 patients MP) a conduit à des résultats similaires, avec 90% de sujets sains étant classé comme « anatomiquement sain » et environ 80% de patients MP étant classés comme « anatomiquement MA ». Cela montre qu'il faudra faire évoluer notre méthode pour améliorer sa spécificité en matière de diagnostic différentiel. Une première idée consisterait à mettre au point un NTI de discrimination entre patients MA et patients MP, en choisissant les zones qui différencient au mieux les deux pathologies. Le diagnostic d'un sujet se ferait alors en mesurant son $NTI_{\text{sain vs MA}}$, son $NTI_{\text{sain vs MP}}$ et son $NTI_{\text{MA vs MP}}$, puis en établissant des règles de décision à l'aide de ces trois indices.

L'utilité clinique d'un NTI permettant de séparer sujets sains de patients MP est à discuter. Il serait sans doute plus utile d'essayer de mettre en évidence des différences morphologiques entre différentes maladies se traduisant par des syndromes parkinsoniens (comme la MP, la maladie à corps de Lewy, les atrophies multi systématisées) et de mettre au point un NTI permettant de distinguer ces pathologies.

Les points essentiels

- Le taux d'atrophie sur un an ne semble pas être un bon biomarqueur de la maladie d'Alzheimer.
- Il est possible de construire un NTI pour d'autres pathologies que la maladie d'Alzheimer. Les NTI adaptés respectivement à la dyslexie et à la maladie de Parkinson offrent des résultats prometteurs (Précisions de classification respectives de 95% et 80%).
- L'application clinique du NTI demandera un travail sur le diagnostic différentiel.

Conclusion

La maladie d'Alzheimer (MA) est une maladie neurodégénérative se traduisant au niveau macroscopique par une atrophie de la substance grise. Elle est actuellement diagnostiquée à l'aide de scores neuropsychométriques, qui se montrent efficaces pour un diagnostic aux stades avancés de la maladie mais limités en ce qui concerne le diagnostic précoce. En effet, dans les stades précoces, les sujets atteints de la MA peuvent masquer la maladie au niveau clinique du fait de leur réserve cognitive. Pour contourner ce problème, il s'avère intéressant de mesurer non pas les signes cliniques de la maladie, mais ses répercussions anatomiques, autrement dit l'atrophie qu'elle provoque, et ceci grâce à l'imagerie anatomique par IRM.

Mesurer l'atrophie cérébrale sur une IRM n'est pas un problème simple. Si l'on veut l'appliquer au diagnostic précoce de la MA en routine clinique, il faut que la méthode soit automatique et rapide, de manière à pouvoir être utilisable aisément par un clinicien. Elle doit d'autre part fournir des informations précises sur la localisation et la quantification de l'atrophie, pour permettre le suivi de la maladie. Nous avons fait, dans la Partie 1, une description détaillée de la plupart des méthodes existantes de mesure d'atrophie en IRM, et avons analysé dans quelle mesure chacune d'elles répondait aux objectifs décrits ci-dessus. La conclusion de cette analyse a été que la mesure de l'atrophie en utilisant l'épaisseur corticale (EC) était la plus appropriée, notamment parce que cette mesure présente une variabilité interindividuelle moins forte que les mesures de volume. Parmi les méthodes de mesure de l'épaisseur corticale, nous avons préféré celle utilisant la résolution de l'équation de Laplace car elle semblait la plus rapide.

Nous avons décrit dans la Partie 2 l'implémentation de cette méthode. A l'aide de tests sur des atrophies simulées et de l'analyse de l'effet du vieillissement normal sur l'EC, nous avons montré que notre méthode de mesure était robuste, précise et entièrement adaptée à la localisation et à la quantification d'atrophies. Nous avons aussi mis au point une méthode automatique de calcul d'un indice individuel d'atrophie normalisé (Normalized Thickness Index ou NTI). Cet indice est définissable pour toute maladie neurodégénérative /

développementale possédant une signature anatomique, c'est-à-dire une distribution spatiale des anomalies relativement reproductible entre patients souffrant de cette maladie. Il permet, pour un sujet donné, de le placer sur un continuum sain → pathologique.

Nous avons évalué la capacité de notre méthode à contribuer au diagnostic précoce de la MA en l'appliquant à une vaste population issue de l'étude ADNI et suivie sur 2 ans. Nous avons mis en évidence des différences d'EC entre sujets sains et patients MA, ainsi qu'entre sujets MCIs et sujets MCIp. Ces différences, faibles en valeur (0,1mm entre MCIs et MCIp), ont souligné l'importance d'avoir une méthode précise pour espérer identifier les sujets aux stades précoces de la maladie, ainsi que l'importance de disposer d'images IRM acquises avec soin. Nous avons utilisé ces différences d'EC pour mettre au point un NTI adapté à la MA. Ce NTI permet de séparer à environ 85% les sujets sains des patients MA, ce score ayant été établi sur deux populations différentes (OASIS et ADNI). Il permet aussi de séparer à 76% les sujets MCIs des sujets MCIp. Autrement dit, dans environ 3 cas sur 4, le NTI permet de diagnostiquer une MA à un stade précoce 2 ans avant que les critères de diagnostic clinique de démence ne soient satisfaits.

Le décalage temporel observé entre la mise en évidence de l'atteinte anatomique et les signes cliniques de la MA est cohérent avec l'hypothèse de la réserve cognitive. Pour souligner l'impact de cette réserve sur le diagnostic précoce, nous avons mené des analyses complémentaires, qui ont montré que les sujets ayant un haut niveau d'éducation sont ceux qui masquent le plus l'atteinte anatomique sous-jacente. Ce sont ces sujets qui bénéficieraient tout particulièrement d'un diagnostic précoce basé sur la mesure de l'atrophie.

Nous avons enfin appliqué notre méthodologie à deux autres pathologies, la dyslexie et la maladie de Parkinson. Nous avons retrouvé, pour ces deux maladies, des profils d'atrophie cohérents avec ceux de la littérature. Dans les deux cas, nous avons pu mettre au point un NTI adapté à la pathologie, permettant de classer correctement les sujets dans 95% des cas pour la dyslexie et dans 80% des cas pour la maladie de Parkinson. Ces résultats préliminaires, bien qu'obtenus sur de petites populations d'environ 15 sujets sains et 15 sujets pathologiques, sont très prometteurs et mériteront des études complémentaires.

Ce travail a montré que l'imagerie anatomique est désormais en mesure d'améliorer le diagnostic précoce de la MA au niveau individuel. Tous les éléments que nous avons jugés nécessaires au début de l'étude ont été pris en compte. La méthode est entièrement automatique et rapide : l'utilisateur ne doit fournir que l'image IRM et l'âge du sujet pour obtenir en environ 15 minutes une proposition de diagnostic. Elle est robuste, puisque les résultats que nous avons présentés sont basés sur des images provenant d'imageurs IRM différents avec des séquences d'acquisition différentes. Elle est enfin précise au niveau de la localisation et de la quantification des atrophies, comme l'ont montré les nombreuses validations effectuées.

Deux travaux supplémentaires sont encore nécessaires pour envisager une utilisation en routine clinique rigoureuse.

Tout d'abord, les résultats prometteurs en termes de diagnostic précoce obtenus sur les sujets de l'étude ADNI doivent être confirmés dans une étude en population ; l'étude de la cohorte AMIMAGE dans les mois qui viennent montrera la capacité de notre méthode à diagnostiquer précocement la MA en conditions d'utilisation semblables à la routine clinique.

D'autre part, les algorithmes de calcul de l'EC et de mise au point du NTI sont, pour l'instant, installés sur une machine du laboratoire, mais il n'existe encore aucune interface logicielle pour faciliter leur utilisation. Or, outre le fait que ces algorithmes pourraient un jour être utilisés en routine clinique, nous pensons qu'ils constitueraient un bon outil pour la communauté scientifique, notamment pour l'analyse morphométrique de certaines pathologies ainsi que la mise au point de biomarqueurs. Pour rendre possible ces deux perspectives, la mise au point d'une interface est une des principales priorités dans la suite de ce travail.

La méthode mise au point dépasse le cadre initial du diagnostic précoce de la MA. Elle intègre en effet une procédure automatique, rapide et simple de mise au point d'un indice individuel d'atrophie normalisé, quelle que soit la maladie neurodégénérative / développementale. Cela facilitera la mise au point des indices d'atrophie adaptés à d'autres pathologies. Parmi celles-ci, il sera particulièrement intéressant d'analyser celles qui sont, du point de vue clinique, proche de la MA (par exemple la démence frontotemporale), de manière à ce que l'imagerie anatomique contribue au diagnostic différentiel.

Bibliographie

1. Arnold JB, Liow JS, Schaper KA, Stern JJ, Sled JG, Shattuck DW, et al. Qualitative and quantitative evaluation of six algorithms for correcting intensity nonuniformity effects. *Neuroimage*. 2001 May;13(5):931-43.
2. Ashburner J, Friston KJ. Voxel-based morphometry--the methods. *Neuroimage*. 2000 Jun;11(6 Pt 1):805-21.
3. Ashburner J, Friston KJ. Unified segmentation. *Neuroimage*. 2005 Jul 1;26(3):839-51.
4. Ashburner J, Neelin P, Collins DL, Evans A, Friston K. Incorporating prior knowledge into image registration. *Neuroimage*. 1997 Nov;6(4):344-52.
5. Bakkour A, Morris JC, Dickerson BC. The cortical signature of prodromal AD: regional thinning predicts mild AD dementia. *Neurology*. 2009 Mar 24;72(12):1048-55.
6. Baron JC, Chetelat G, Desgranges B, Perchey G, Landeau B, de la Sayette V, et al. In vivo mapping of gray matter loss with voxel-based morphometry in mild Alzheimer's disease. *Neuroimage*. 2001 Aug;14(2):298-309.
7. Beyer MK, Larsen JP, Aarsland D. Gray matter atrophy in Parkinson disease with dementia and dementia with Lewy bodies. *Neurology*. 2007 Aug 21;69(8):747-54.
8. Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(1):CD005593.
9. Blacker D, Albert MS, Bassett SS, Go RC, Harrell LE, Folstein MF. Reliability and validity of NINCDS-ADRDA criteria for Alzheimer's disease. The National Institute of Mental Health Genetics Initiative. *Arch Neurol*. 1994 Dec;51(12):1198-204.
10. Bloch I. Longueur floue aux interfaces (communication personnelle). 2007.
11. Bobinski M, de Leon MJ, Wegiel J, Desanti S, Convit A, Saint Louis LA, et al. The histological validation of post mortem magnetic resonance imaging-determined hippocampal volume in Alzheimer's disease. *Neuroscience*. 2000;95(3):721-5.
12. Bookstein FL. "Voxel-based morphometry" should not be used with imperfectly registered images. *Neuroimage*. 2001 Dec;14(6):1454-62.

13. Bouchard TP, Malykhin N, Martin WR, Hanstock CC, Emery DJ, Fisher NJ, et al. Age and dementia-associated atrophy predominates in the hippocampal head and amygdala in Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*. 2008 Jul;29(7):1027-39.
14. Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol (Berl)*. 1991;82(4):239-59.
15. Brown WE, Eliez S, Menon V, Rumsey JM, White CD, Reiss AL. Preliminary evidence of widespread morphological variations of the brain in dyslexia. *Neurology*. 2001 Mar 27;56(6):781-3.
16. Celsis P. Age-related cognitive decline, mild cognitive impairment or preclinical Alzheimer's disease? *Ann Med*. 2000 Feb;32(1):6-14.
17. Chupin M, Hammers A, Bardinet E, Colliot O, Liu RS, Duncan JS, et al. Fully automatic segmentation of the hippocampus and the amygdala from MRI using hybrid prior knowledge. *Med Image Comput Comput Assist Interv Int Conf Med Image Comput Comput Assist Interv*. 2007;10(Pt 1):875-82.
18. Coffey CE, Saxton JA, Ratcliff G, Bryan RN, Lucke JF. Relation of education to brain size in normal aging: implications for the reserve hypothesis. *Neurology*. 1999 Jul 13;53(1):189-96.
19. Dagher A, Nagano-Saito A. Functional and anatomical magnetic resonance imaging in Parkinson's disease. *Mol Imaging Biol*. 2007 Jul-Aug;9(4):234-42.
20. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics*. 1988 Sep;44(3):837-45.
21. Devanand DP, Pradhaban G, Liu X, Khandji A, De Santi S, Segal S, et al. Hippocampal and entorhinal atrophy in mild cognitive impairment: prediction of Alzheimer disease. *Neurology*. 2007 Mar 13;68(11):828-36.
22. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol*. 2007 Aug;6(8):734-46.
23. Estevez-Gonzalez A, Kulisevsky J, Boltes A, Otermin P, Garcia-Sanchez C. Rey verbal learning test is a useful tool for differential diagnosis in the preclinical phase of Alzheimer's disease: comparison with mild cognitive impairment and normal aging. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2003 Nov;18(11):1021-8.

24. Evans AC, Collins DL. A 305-member MRI-based stereotactic atlas for CBF activation studies. 40th Annual Meeting of the Society for Nuclear Medicine; 1993; 1993.
25. Fan Y, Batmanghelich N, Clark CM, Davatzikos C. Spatial patterns of brain atrophy in MCI patients, identified via high-dimensional pattern classification, predict subsequent cognitive decline. *Neuroimage*. 2008 Feb 15;39(4):1731-43.
26. Fan Y, Shen D, Gur RC, Gur RE, Davatzikos C. COMPARE: classification of morphological patterns using adaptive regional elements. *IEEE Trans Med Imaging*. 2007 Jan;26(1):93-105.
27. Fischer P, Jungwirth S, Zehetmayer S, Weissgram S, Hoenigschnabl S, Gelpi E, et al. Conversion from subtypes of mild cognitive impairment to Alzheimer dementia. *Neurology*. 2007 Jan 23;68(4):288-91.
28. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975 Nov;12(3):189-98.
29. Fox NC, Scahill RI, Crum WR, Rossor MN. Correlation between rates of brain atrophy and cognitive decline in AD. *Neurology*. 1999 May 12;52(8):1687-9.
30. Freeborough PA, Fox NC. The boundary shift integral: an accurate and robust measure of cerebral volume changes from registered repeat MRI. *IEEE Trans Med Imaging*. 1997 Oct;16(5):623-9.
31. Freeborough PA, Woods RP, Fox NC. Accurate registration of serial 3D MR brain images and its application to visualizing change in neurodegenerative disorders. *J Comput Assist Tomogr*. 1996 Nov-Dec;20(6):1012-22.
32. Frisoni GB, Bianchetti A, Geroldi C, Trabucchi M, Beltramello A, Weiss C. Measures of medial temporal lobe atrophy in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1994 Nov;57(11):1438-9.
33. Galaburda AM, Kemper TL. Cytoarchitectonic abnormalities in developmental dyslexia: a case study. *Ann Neurol*. 1979 Aug;6(2):94-100.
34. Gallez C. Rapport sur la maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées. In: *santé Opédépd*, editor.; 2005.
35. Garibotto V, Borroni B, Kalbe E, Herholz K, Salmon E, Holtoff V, et al. Education and occupation as proxies for reserve in aMCI converters and AD: FDG-PET evidence. *Neurology*. 2008 Oct 21;71(17):1342-9.

36. Good CD, Johnsrude IS, Ashburner J, Henson RN, Friston KJ, Frackowiak RS. A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *Neuroimage*. 2001 Jul;14(1 Pt 1):21-36.
37. Grignon Y, Duyckaerts C, Bennechib M, Hauw JJ. Cytoarchitectonic alterations in the supramarginal gyrus of late onset Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol*. 1998 Apr;95(4):395-406.
38. Hamalainen A, Tervo S, Grau-Olivares M, Niskanen E, Pennanen C, Huuskonen J, et al. Voxel-based morphometry to detect brain atrophy in progressive mild cognitive impairment. *Neuroimage*. 2007 Oct 1;37(4):1122-31.
39. Hanyu H, Sato T, Shimizu S, Kanetaka H, Iwamoto T, Koizumi K. The effect of education on rCBF changes in Alzheimer's disease: a longitudinal SPECT study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008 Jul 12.
40. Hasboun D, Chantome M, Zouaoui A, Sahel M, Deladoeuille M, Sourour N, et al. MR determination of hippocampal volume: comparison of three methods. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1996 Jun-Jul;17(6):1091-8.
41. Hua X, Leow AD, Parikshak N, Lee S, Chiang MC, Toga AW, et al. Tensor-based morphometry as a neuroimaging biomarker for Alzheimer's disease: an MRI study of 676 AD, MCI, and normal subjects. *Neuroimage*. 2008 Nov 15;43(3):458-69.
42. Hubbard BM, Anderson JM. Age-related variations in the neuron content of the cerebral cortex in senile dementia of Alzheimer type. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 1985 Sep-Oct;11(5):369-82.
43. Hutton C, De Vita E, Ashburner J, Deichmann R, Turner R. Voxel-based cortical thickness measurements in MRI. *Neuroimage*. 2008 May 1;40(4):1701-10.
44. Im K, Lee JM, Yoon U, Shin YW, Hong SB, Kim IY, et al. Fractal dimension in human cortical surface: multiple regression analysis with cortical thickness, sulcal depth, and folding area. *Hum Brain Mapp*. 2006 Dec;27(12):994-1003.
45. Jack CR, Jr., Shiung MM, Weigand SD, O'Brien PC, Gunter JL, Boeve BF, et al. Brain atrophy rates predict subsequent clinical conversion in normal elderly and amnesic MCI. *Neurology*. 2005 Oct 25;65(8):1227-31.
46. Jones SE, Buchbinder BR, Aharon I. Three-dimensional mapping of cortical thickness using Laplace's equation. *Hum Brain Mapp*. 2000 Sep;11(1):12-32.

47. Juottonen K, Laakso MP, Partanen K, Soininen H. Comparative MR analysis of the entorhinal cortex and hippocampus in diagnosing Alzheimer disease. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1999 Jan;20(1):139-44.
48. Kemppainen NM, Aalto S, Karrasch M, Nagren K, Savisto N, Oikonen V, et al. Cognitive reserve hypothesis: Pittsburgh Compound B and fluorodeoxyglucose positron emission tomography in relation to education in mild Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 2008 Jan;63(1):112-8.
49. Kibby MY, Fancher JB, Markanen R, Hynd GW. A quantitative magnetic resonance imaging analysis of the cerebellar deficit hypothesis of dyslexia. *J Child Neurol*. 2008 Apr;23(4):368-80.
50. Killiany RJ, Hyman BT, Gomez-Isla T, Moss MB, Kikinis R, Jolesz F, et al. MRI measures of entorhinal cortex vs hippocampus in preclinical AD. *Neurology*. 2002 Apr 23;58(8):1188-96.
51. Kinkingnehun S, Sarazin M, Lehericy S, Guichart-Gomez E, Hergueta T, Dubois B. VBM anticipates the rate of progression of Alzheimer disease: a 3-year longitudinal study. *Neurology*. 2008 Jun 3;70(23):2201-11.
52. Korf ES, Wahlund LO, Visser PJ, Scheltens P. Medial temporal lobe atrophy on MRI predicts dementia in patients with mild cognitive impairment. *Neurology*. 2004 Jul 13;63(1):94-100.
53. Kronbichler M, Wimmer H, Staffen W, Hutzler F, Mair A, Ladurner G. Developmental dyslexia: gray matter abnormalities in the occipitotemporal cortex. *Hum Brain Mapp*. 2008 May;29(5):613-25.
54. Larrouturou B, Lions PL. Méthodes mathématiques pour les sciences de l'ingénieur: Optimisation et analyse numérique.
55. Lerch JP, Evans AC. Cortical thickness analysis examined through power analysis and a population simulation. *Neuroimage*. 2005 Jan 1;24(1):163-73.
56. Lerch JP, Pruessner JC, Zijdenbos A, Hampel H, Teipel SJ, Evans AC. Focal decline of cortical thickness in Alzheimer's disease identified by computational neuroanatomy. *Cereb Cortex*. 2005 Jul;15(7):995-1001.
57. Lopez OL, Kuller LH, Becker JT, Dulberg C, Sweet RA, Gach HM, et al. Incidence of dementia in mild cognitive impairment in the cardiovascular health study cognition study. *Arch Neurol*. 2007 Mar;64(3):416-20.

58. MacDonald D, Kabani N, Avis D, Evans AC. Automated 3-D extraction of inner and outer surfaces of cerebral cortex from MRI. *Neuroimage*. 2000 Sep;12(3):340-56.
59. Marcus DS, Wang TH, Parker J, Csernansky JG, Morris JC, Buckner RL. Open Access Series of Imaging Studies (OASIS): cross-sectional MRI data in young, middle aged, nondemented, and demented older adults. *J Cogn Neurosci*. 2007 Sep;19(9):1498-507.
60. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*. 1984 Jul;34(7):939-44.
61. Minnerop M, Specht K, Ruhlmann J, Schimke N, Abele M, Weyer A, et al. Voxel-based morphometry and voxel-based relaxometry in multiple system atrophy-a comparison between clinical subtypes and correlations with clinical parameters. *Neuroimage*. 2007 Jul 15;36(4):1086-95.
62. Mizutani T. Pathological diagnosis of Alzheimer-type dementia for old-old and oldest-old patients. *Pathol Int*. 1996 Nov;46(11):842-54.
63. Morris JC. The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology*. 1993 Nov;43(11):2412-4.
64. Mueller SG, Schuff N, Weiner MW. Evaluation of treatment effects in Alzheimer's and other neurodegenerative diseases by MRI and MRS. *NMR Biomed*. 2006 Oct;19(6):655-68.
65. Mueller SG, Weiner MW, Thal LJ, Petersen RC, Jack CR, Jagust W, et al. Ways toward an early diagnosis in Alzheimer's disease: The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). *Alzheimers Dement*. 2005 Jul;1(1):55-66.
66. Nagano-Saito A, Washimi Y, Arahata Y, Kachi T, Lerch JP, Evans AC, et al. Cerebral atrophy and its relation to cognitive impairment in Parkinson disease. *Neurology*. 2005 Jan 25;64(2):224-9.
67. Nestor PJ, Scheltens P, Hodges JR. Advances in the early detection of Alzheimer's disease. *Nat Med*. 2004 Jul;10 Suppl:S34-41.
68. Neuville J. Extraction du masque de cerveau sur IRM anatomique. Toulouse: Inserm U825; 2008 20/06/2008.
69. Pernet C, Poline JB, Demonet JF, Rousselet G. Brain classification reveals the right cerebellum as the best biomarker of dyslexia. 2009.

70. Pernet C, Andersson J, Paulesu E, Demonet JF. When all hypotheses are right: A multifocal account of dyslexia. *Hum Brain Mapp*. 2009 Feb 23.
71. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol*. 1999 Mar;56(3):303-8.
72. Querbes O, Aubry F, Pariente J, Lotterie JA, Berry I, Fort JC, et al. Cortical thickness measurement for assessing the progression through the brain. *Human Brain Mapping*; 2007; Chicago (IL); 2007.
73. Querbes O, Aubry F, Pariente J, Lotterie JA, Demonet JF, Duret V, et al. Early diagnosis of Alzheimer's disease using cortical thickness: impact of cognitive reserve. *Brain*. 2009 May 12.
74. Raschetti R, Albanese E, Vanacore N, Maggini M. Cholinesterase inhibitors in mild cognitive impairment: a systematic review of randomised trials. *PLoS Med*. 2007 Nov 27;4(11):e338.
75. Rey A. L'examen clinique en psychologie. Presses universitaires de France. 1964.
76. Riddle WR, Li R, Fitzpatrick JM, DonLevy SC, Dawant BM, Price RR. Characterizing changes in MR images with color-coded Jacobians. *Magn Reson Imaging*. 2004 Jul;22(6):769-77.
77. Robichon F, Levrier O, Farnarier P, Habib M. Developmental dyslexia: atypical cortical asymmetries and functional significance. *Eur J Neurol*. 2000 Jan;7(1):35-46.
78. Rosen WG, Mohs RC, Davis KL. A new rating scale for Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*. 1984 Nov;141(11):1356-64.
79. Rountree SD, Waring SC, Chan WC, Lupo PJ, Darby EJ, Doody RS. Importance of subtle amnestic and nonamnestic deficits in mild cognitive impairment: prognosis and conversion to dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2007;24(6):476-82.
80. Salat DH, Buckner RL, Snyder AZ, Greve DN, Desikan RS, Busa E, et al. Thinning of the cerebral cortex in aging. *Cereb Cortex*. 2004 Jul;14(7):721-30.
81. Sarazin M, Berr C, De Rotrou J, Fabrigoule C, Pasquier F, Legrain S, et al. Amnestic syndrome of the medial temporal type identifies prodromal AD: a longitudinal study. *Neurology*. 2007 Nov 6;69(19):1859-67.
82. Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel D, George-Hyslop PH, Pericak-Vance MA, Joo SH, et al. Association of apolipoprotein E allele epsilon 4 with late-onset familial and sporadic Alzheimer's disease. *Neurology*. 1993 Aug;43(8):1467-72.

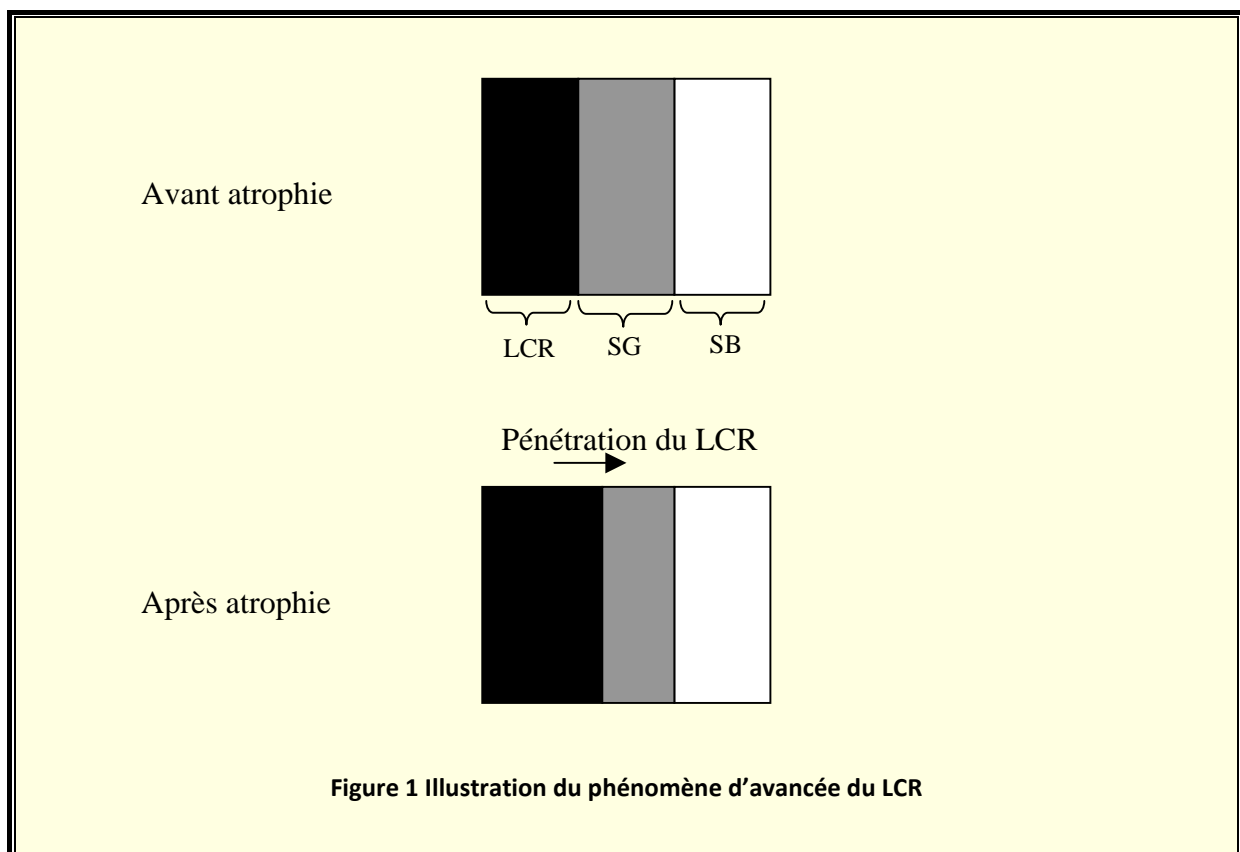
83. Scheltens P, Leys D, Barkhof F, Huglo D, Weinstein HC, Vermersch P, et al. Atrophy of medial temporal lobes on MRI in "probable" Alzheimer's disease and normal ageing: diagnostic value and neuropsychological correlates. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992 Oct;55(10):967-72.
84. Schmahmann JD, Doyon J, McDonald D, Holmes C, Lavoie K, Hurwitz AS, et al. Three-dimensional MRI atlas of the human cerebellum in proportional stereotaxic space. *Neuroimage*. 1999 Sep;10(3 Pt 1):233-60.
85. Seab JP, Jagust WJ, Wong ST, Roos MS, Reed BR, Budinger TF. Quantitative NMR measurements of hippocampal atrophy in Alzheimer's disease. *Magn Reson Med*. 1988 Oct;8(2):200-8.
86. Shattuck DW, Leahy RM. BrainSuite: an automated cortical surface identification tool. *Med Image Anal*. 2002 Jun;6(2):129-42.
87. Shaw P, Lerch JP, Pruessner JC, Taylor KN, Rose AB, Greenstein D, et al. Cortical morphology in children and adolescents with different apolipoprotein E gene polymorphisms: an observational study. *Lancet Neurol*. 2007 Jun;6(6):494-500.
88. Silani G, Frith U, Demonet JF, Fazio F, Perani D, Price C, et al. Brain abnormalities underlying altered activation in dyslexia: a voxel based morphometry study. *Brain*. 2005 Oct;128(Pt 10):2453-61.
89. Singh V, Chertkow H, Lerch JP, Evans AC, Dorr AE, Kabani NJ. Spatial patterns of cortical thinning in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Brain*. 2006 Nov;129(Pt 11):2885-93.
90. Sled JG, Zijdenbos AP, Evans AC. A nonparametric method for automatic correction of intensity nonuniformity in MRI data. *IEEE Trans Med Imaging*. 1998 Feb;17(1):87-97.
91. Smith AD. Imaging the progression of Alzheimer pathology through the brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002 Apr 2;99(7):4135-7.
92. Smith SM. Fast robust automated brain extraction. *Hum Brain Mapp*. 2002 Nov;17(3):143-55.
93. Smith SM, Zhang Y, Jenkinson M, Chen J, Matthews PM, Federico A, et al. Accurate, robust, and automated longitudinal and cross-sectional brain change analysis. *Neuroimage*. 2002 Sep;17(1):479-89.

94. Smith SM, Rao A, De Stefano N, Jenkinson M, Schott JM, Matthews PM, et al. Longitudinal and cross-sectional analysis of atrophy in Alzheimer's disease: cross-validation of BSI, SIENA and SIENAX. *Neuroimage*. 2007 Jul 15;36(4):1200-6.
95. Sole-Padulles C, Bartres-Faz D, Junque C, Vendrell P, Rami L, Clemente IC, et al. Brain structure and function related to cognitive reserve variables in normal aging, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2007 Nov 27.
96. Stern Y. What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *J Int Neuropsychol Soc*. 2002 Mar;8(3):448-60.
97. Stern Y. Cognitive reserve and Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2006 Jul-Sep;20(3 Suppl 2):S69-74.
98. Teipel SJ, Born C, Ewers M, Bokde AL, Reiser MF, Moller HJ, et al. Multivariate deformation-based analysis of brain atrophy to predict Alzheimer's disease in mild cognitive impairment. *Neuroimage*. 2007 Oct 15;38(1):13-24.
99. Van Hoesen GW, Parvizi J, Chu CC. Orbitofrontal cortex pathology in Alzheimer's disease. *Cereb Cortex*. 2000 Mar;10(3):243-51.
100. Visser PJ, Verhey FR, Hofman PA, Scheltens P, Jolles J. Medial temporal lobe atrophy predicts Alzheimer's disease in patients with minor cognitive impairment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002 Apr;72(4):491-7.
101. Wechsler D. Wechsler Memory Scale - Revised Manual. San Antonio: The Psychological Corporation. 1987.
102. Worsley KJ, Marrett S, Neelin P, Vandal AC, Friston JJ, Evans AC. A unified statistical approach for determining significant voxels in images of cerebral activation. *Hum Brain Mapp*. 1996;4:58-73.
103. Zadina JN, Corey DM, Casbergue RM, Lemen LC, Rouse JC, Knaus TA, et al. Lobar asymmetries in subtypes of dyslexic and control subjects. *J Child Neurol*. 2006 Nov;21(11):922-31.
104. Zhang Y, Brady M, Smith S. Segmentation of brain MR images through a hidden Markov random field model and the expectation-maximization algorithm. *IEEE Trans Med Imaging*. 2001 Jan;20(1):45-57.

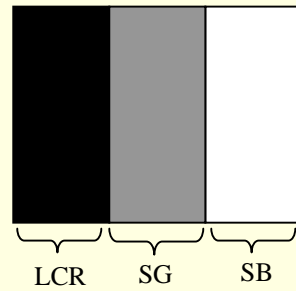
Annexes

Annexe 1. Outil de simulation d'atrophie

Nous basons notre simulation d'atrophie sur les travaux de Mizutani et al (Mizutani, 1996), qui considèrent que l'atrophie pathologique est due à un rétrécissement de l'épaisseur corticale. Autrement dit, l'atrophie résulte en une pénétration du LCR dans le domaine de la substance grise sur une certaine épaisseur suivant le degré d'atrophie (Figure 1). Cette modélisation correspond aux phénomènes anatomiques mis en jeu. Cependant, au niveau des images IRM, elle se traduira en un remplacement plus graduel de la substance grise par le LCR, à cause des effets de volume partiel (Figure 2).



Avant atrophie



Pénétration progressive du LCR

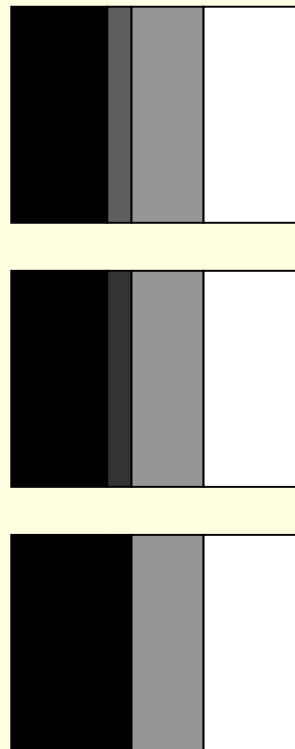
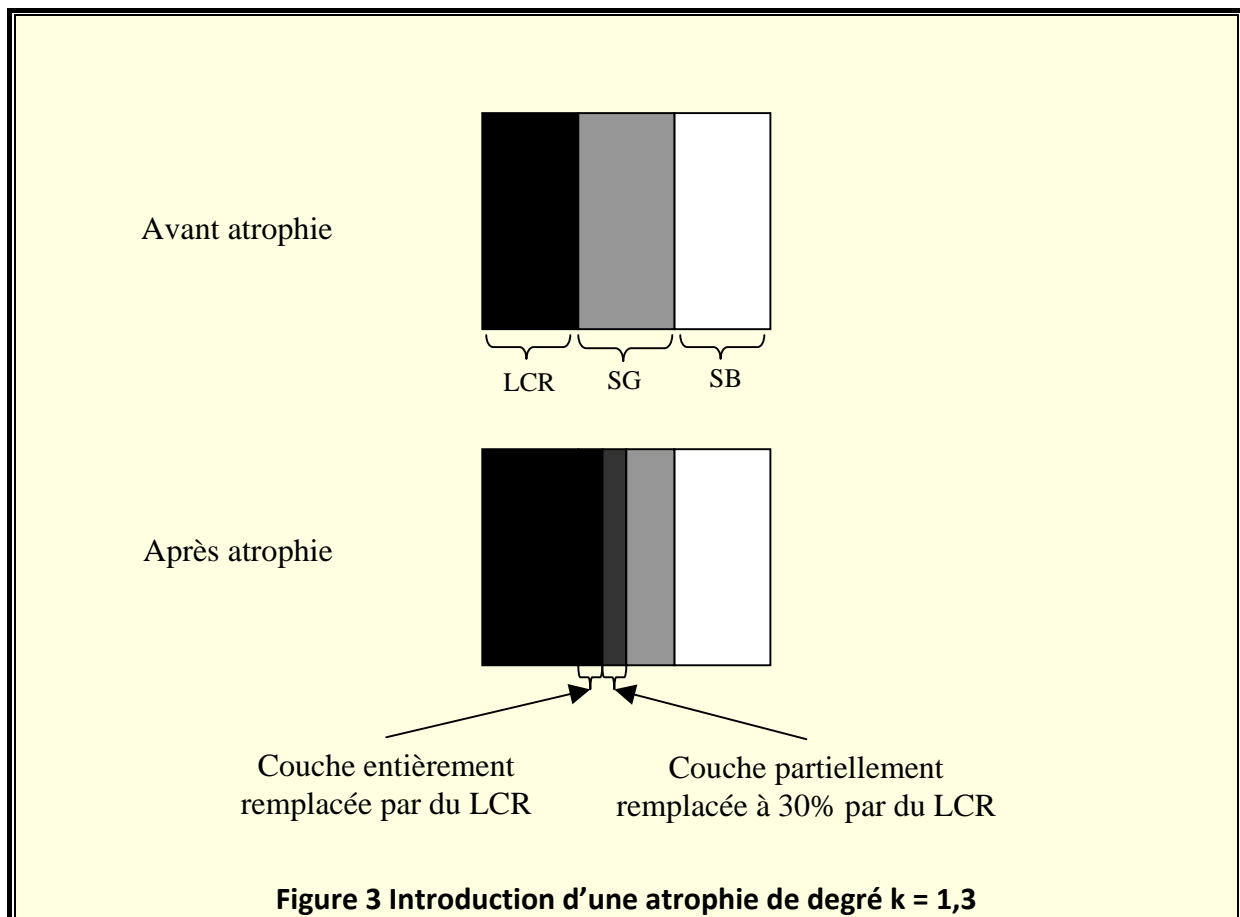


Figure 2 Illustration du phénomène d'avancée du LCR

Pour introduire l'atrophie, nous considérons que le signal définissant chaque tissu suit une loi normale de moyenne $\text{mean}_{\text{tissu}}$ et de variance $\text{var}_{\text{tissu}}$. Nous faisons aussi l'hypothèse que le LCR n'est jamais en contact avec la substance blanche.

Notre façon de procéder est la suivante :

- On isole dans un premier temps l'interface LCR/substance grise, à savoir la « couche » de voxels I_0 appartenant à la substance grise et en contact avec le LCR, en effectuant une dilatation en trois dimensions de la région du LCR.
- Pour un degré d'atrophie k fixé ($0 \leq k \leq 1$), nous considérons que I_0 comporte un pourcentage de LCR égal à $100 \cdot k$ et un pourcentage de substance grise égal à $100 \cdot (1-k)$. Le signal dans I_0 sera donc remplacé par $k \cdot \text{mean}_{\text{LCR}} + (1-k) \cdot \text{mean}_{\text{SG}}$.
- Il est possible d'introduire un degré d'atrophie supérieur à 1. La partie entière de ce degré correspondra au nombre de couches de substance grise remplacées entièrement par du LCR, la partie décimale correspondra à l'introduction dans la couche suivante d'une atrophie comme décrit précédemment (Figure 3).
- Pour obtenir une image plus réaliste, nous introduisons enfin dans la zone atrophiée un bruit gaussien de moyenne nulle et de variance $k^2 \cdot \text{var}_{\text{LCR}} + (1-k)^2 \cdot \text{var}_{\text{SG}}$.



La sélection de la région d'intérêt (ROI) où est introduite l'atrophie est effectuée à l'aide du logiciel Sisyphe (Figure 4).

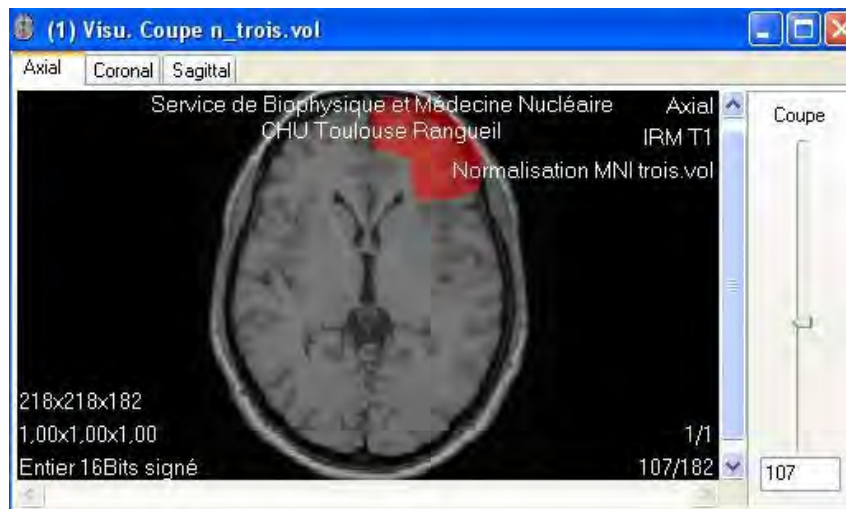


Figure 4 Définition de la région d'intérêt (en rouge)

Nous avons choisi une ROI dans une région frontale; cette zone s'étale, selon cette orientation, sur 20 coupes.

Le logiciel Sisyphe comporte aussi un outil de segmentation, à partir duquel on obtient les cartes de probabilité d'appartenance aux trois classes « LCR », « substance grise » et « substance blanche » (Figure 5).

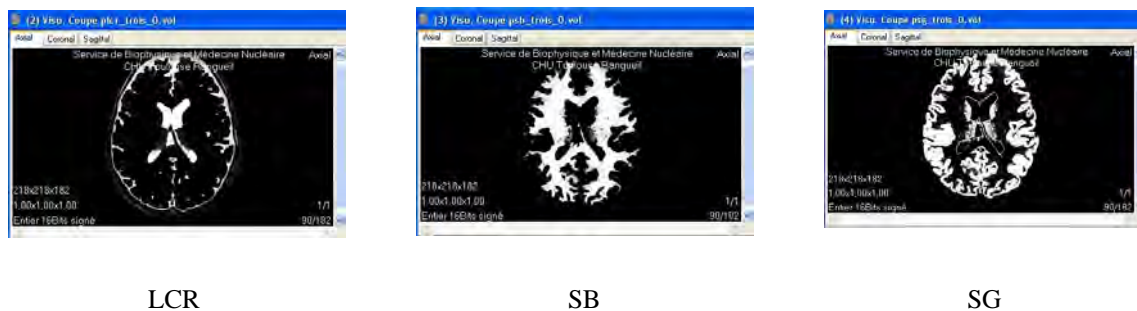


Figure 5 Cartes de probabilité d'appartenance aux différents tissus

Ces trois cartes peuvent ensuite être masquées avec la ROI définie précédemment pour obtenir une segmentation de la région considérée. Nous introduisons ces résultats dans le logiciel de simulation de l'atrophie, dont l'interface est présentée Figure 0-6.



Figure 0-6 Interface de l'outil de simulation d'atrophie

Nous travaillons ici sur la région d'intérêt présentée sur la Figure 4. Le slider sur la gauche de l'interface permet de régler le degré d'atrophie que nous désirons introduire ; ce degré s'affiche juste en dessous. Nous visualisons sur l'image de droite la région d'intérêt avant atrophie, alors que l'image de gauche nous montre la région d'intérêt après atrophie. Le bouton « save image » permet de remplacer la ROI sur l'image d'origine par la ROI après atrophie, et de sauvegarder l'image totale (Figure 7).

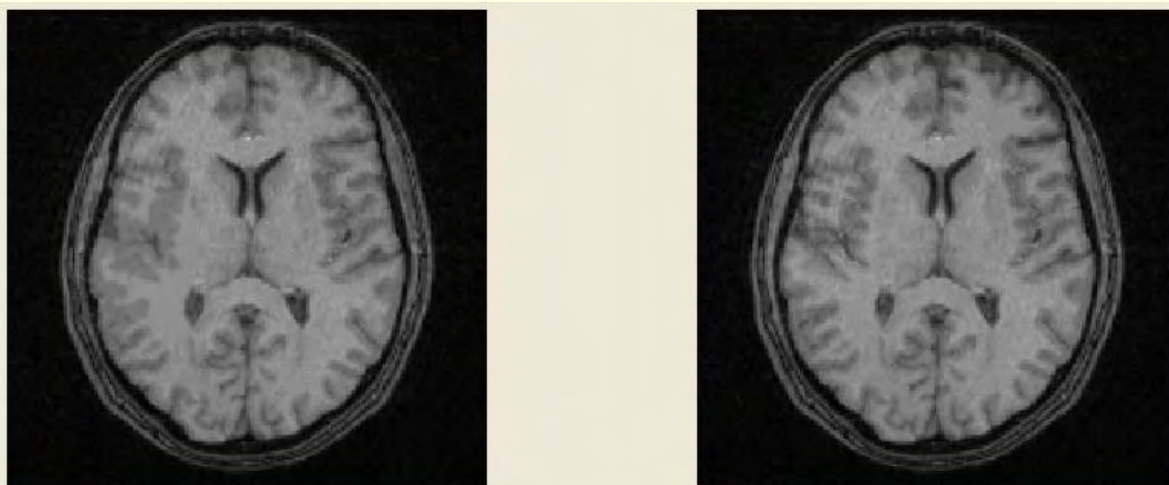


Figure 7 Comparaison d'une image avant et après atrophie simulée

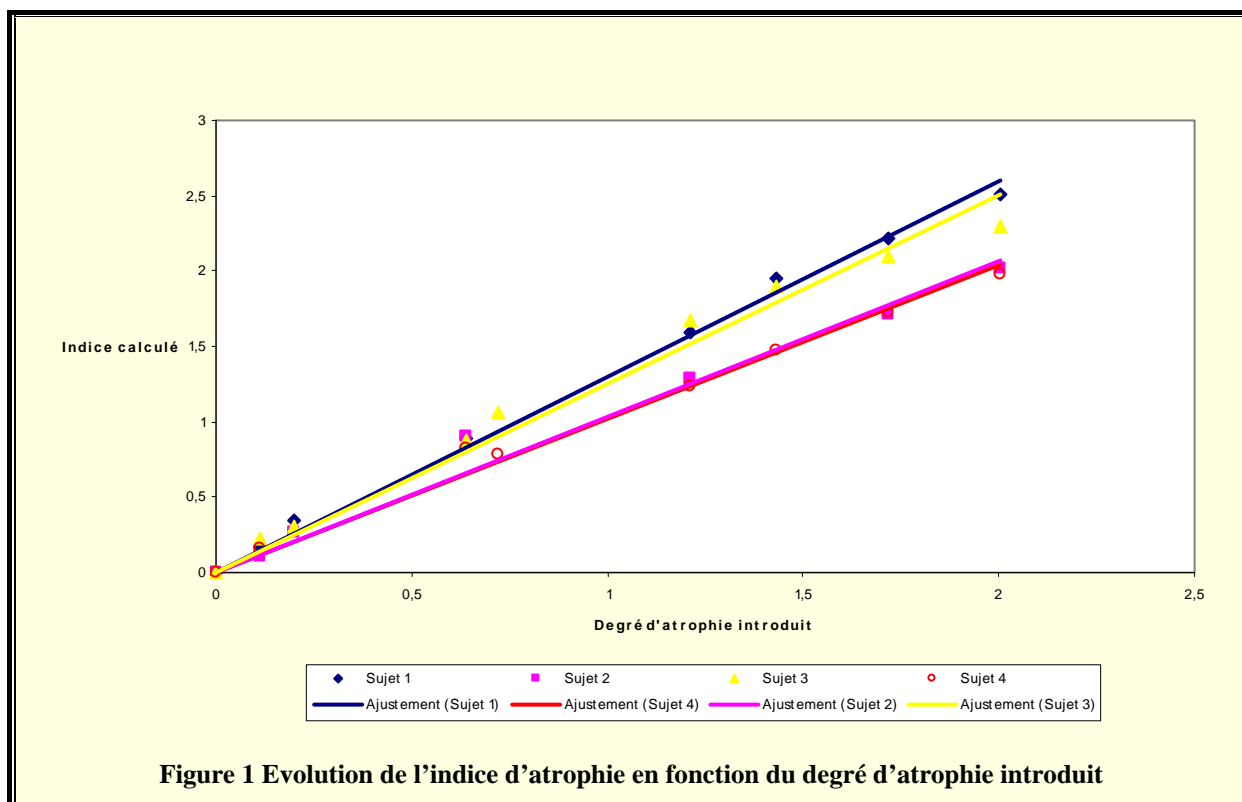
A gauche, l'image d'origine. A droite, l'image après introduction de l'atrophie dans la ROI définie par la Figure 4.

L'atrophie semble réaliste, même s'il est difficile de déceler le caractère « progressif » que nous avons voulu introduire : nous pouvons certes voir qu'une partie de la substance grise a été entièrement remplacée par du LCR, mais on ne peut identifier la couche où l'on n'a introduit qu'un certain pourcentage de LCR. Cependant, rappelons que cet outil doit servir dans un premier lieu à générer des images simulées pour tester les diverses techniques de détection d'atrophie présentes dans la littérature ; même si, visuellement, nous ne pouvons voir ce caractère progressif, il nous sera utile pour jauger la sensibilité des techniques, à savoir à partir de quel degré on peut détecter une atrophie, et quelle différence minimale entre deux degrés d'atrophie nous donne un résultat différent au niveau de la technique testée.

Annexe 2. Validation de la méthode de calcul de l'épaisseur corticale en utilisant des atrophies simulées

Pour analyser la précision de notre méthode de calcul de l'épaisseur corticale et sa capacité à quantifier des atrophies, nous avons suivi un protocole similaire à celui utilisé pour tester SIENA (cf. Partie 1, Chapitre 2, paragraphe B.2). Nous avons pris les images de quatre sujets, sur lesquelles nous avons successivement introduit sur la même région (définie par la ROI de l'Annexe 1 - Figure 4) les degrés d'atrophie suivants : {0 ; 0,115 ; 0,2 ; 0,64 ; 0,72 ; 1,21 ; 1,43 ; 1,72 ; 2,005}. Pour chaque sujet, nous avons ensuite calculé les épaisseurs corticales sur l'image d'origine et sur celles avec atrophie simulée. Pour chaque sujet et chaque degré d'atrophie, l'épaisseur corticale moyenne a alors été calculée au niveau de la région où l'atrophie a été introduite, et dans plusieurs régions de contrôle sans atrophie. Pour chaque région, nous avons calculé la différence entre la moyenne sur l'image d'origine et la moyenne sur l'image avec atrophie simulée, et cherché dans quelle mesure cette différence était liée au degré d'atrophie introduite. La Figure représente, pour les quatre sujets, l'évolution de la différence des moyennes au niveau de la région atrophiée en fonction du degré d'atrophie introduite.

Pour chaque sujet, l'évolution de l'indice suit celle du degré d'atrophie, selon une tendance linéaire. La pente b_1 de la courbe d'ajustement linéaire ainsi que le degré d'ajustement R^2 sont reportés pour chaque sujet dans le Tableau 1.



	b_1	R^2
Sujet 1	1,2985	0,9958
Sujet 2	1,0337	0,9815
Sujet 3	1,2514	0,9785
Sujet 4	1,0213	0,9895

Tableau 1 Paramètres des courbes d'ajustement

Pour les quatre sujets, le coefficient R^2 est supérieur à 0,97. Au niveau de chaque sujet, l'indice calculé est donc bien représentatif du degré d'atrophie introduit.

Les pentes des courbes d'ajustement ne sont pas strictement égales entre sujets. Pour les sujets 2 et 4, la pente est très proche de 1, l'indice calculé peut être considéré comme égal au degré d'atrophie introduit. Cependant, pour les sujets 1 et 3, la pente est supérieure à 1, l'indice calculé surestime l'atrophie. La méthode souffre donc d'une légère variabilité entre sujets, même si elle est beaucoup moins prononcée que pour SIENA.

Dans les régions de contrôle, la différence des moyennes reste dans tous les cas inférieure à 0,1.

Annexe 3. Etude de l'effet de l'âge sur l'épaisseur corticale

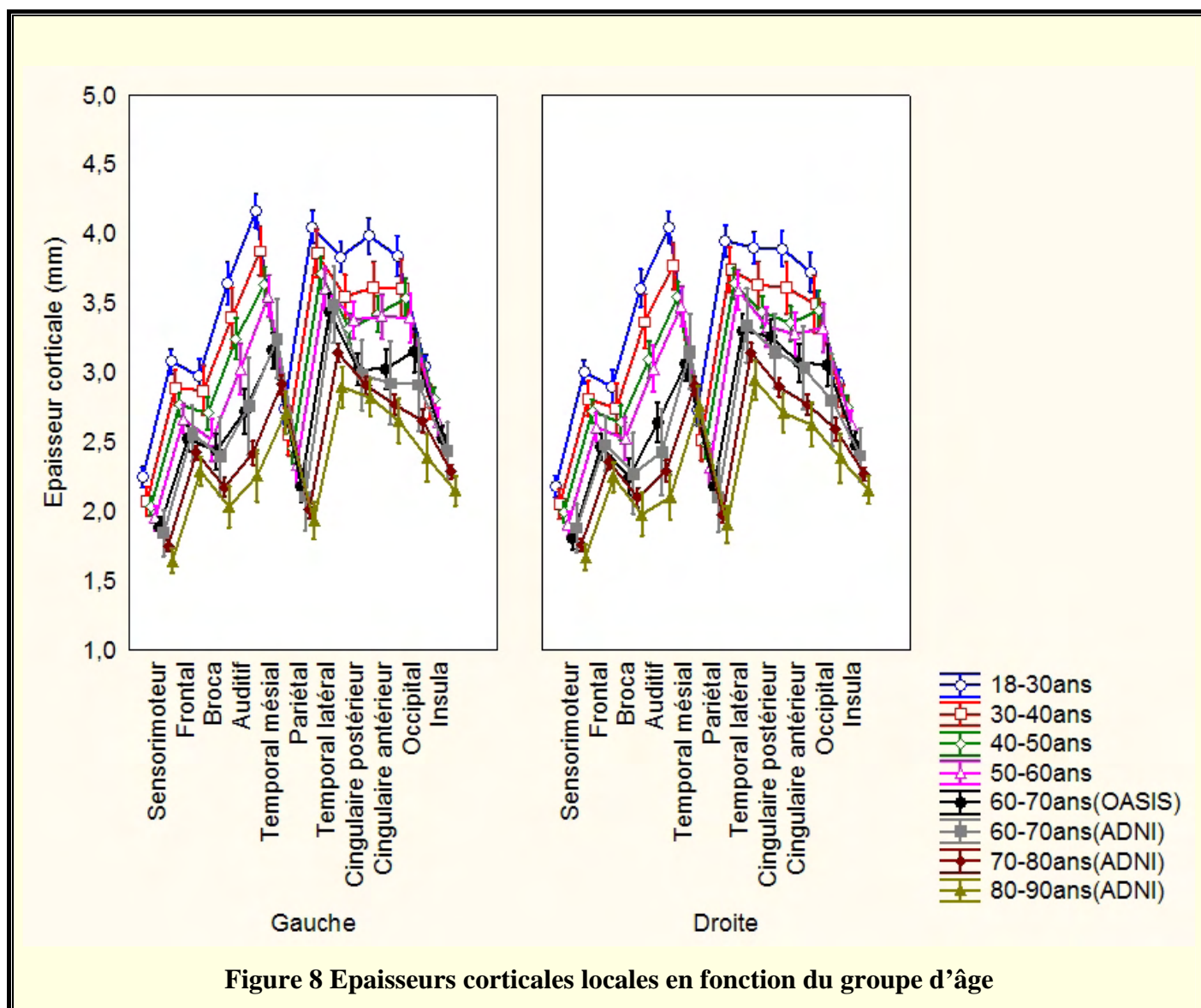
L'étude OASIS (Marcus *et al.*, 2007) est une étude américaine mettant à disposition gratuitement les images IRM 3D et certaines données démographiques (âge, sexe, niveau d'éducation) pour 416 sujets âgés de 18 à 96 ans. Nous avons utilisé cette population pour analyser l'effet de l'âge sur l'épaisseur corticale.

Nous avons téléchargé les images de 110 sujets, que nous avons classé en cinq groupes en fonction de leur âge : 18 - 30 ans (N=27), 30 - 40 ans (N=13), 40 - 50 ans (N=28), 50- 60 ans (N=18), 60 - 70 ans (N=24). Pour pouvoir étudier la robustesse de notre méthode vis-à-vis du type d'image à traiter, nous avons inclus dans cette les 100 sujets normaux de la population ADNI pour qui nous avons traités les images, et que nous avons répartis selon trois classes : 60 - 70 ans (N=5), 70 - 80 ans (N=77), 80 - 90 ans (N=18).

Les 110 images de la population OASIS ont été acquises sur un même imageur 1,5 Tesla Vision scanner (Siemens, Erlangen, Allemagne) selon une séquence MP-RAGE et étaient à la résolution 1 * 1 * 1,25 mm. Nous les avons rééchantillonnées à la résolution 1 * 1 * 1 mm, avons mesuré l'EC avec notre méthode et avons découpé chaque carte à l'aide du découpage en 22 zones utilisé sur la population ADNI.

Les épaisseurs corticales ont alors été comparées à l'aide d'une MANOVA avec deux facteurs intragroupes (Hémisphère à 11 niveaux et Aire à 2 niveaux) et un facteur intergroupe (Groupe d'âge à 8 niveaux).

Nous avons trouvé un effet significatif du Groupe d'Age ($p < 10^{-4}$), l'EC décroissant avec l'âge (Figure 8). L'interaction Age * Aire ainsi que l'interaction Age * Hémisphère * Aire étaient significatives ($p < 10^{-4}$), montrant que la décroissance de l'EC avec l'âge n'est pas homogène à travers les zones cérébrales. Nous n'avons pas analysé plus en détails les effets de l'âge aire par aire, mais nous voyons effectivement sur la figure que certaines zones comme la zone sensorimotrice ou la zone frontale ont une décroissance relativement constante avec l'âge, alors que d'autres comme les cortex cingulaires antérieur et postérieur décroissent plus rapidement entre 18 et 30 ans et entre 50 et 60 ans.



Une analyse par comparaisons planifiées n'a pas révélé de différence significative entre le groupe des sujets âgés de 60 à 70 ans de la population OASIS et celui de la population ADNI ($p=0,77$), suggérant ainsi que notre méthode de mesure est robuste et utilisable sur n'importe quelle image IRM.

Annexe 4. Publications

Articles

- **Early diagnosis of Alzheimer's disease using cortical thickness: impact of cognitive reserve.**
Querbes O, Aubry F, Pariente J, Lotterie JA, Demonet JF, Duret V, Puel M, Berry I, Fort JC, Celsis P
Brain. 2009 May 12.

Communications orales

- **Cortical thickness measurement for assessing the progression of brain atrophy**
Querbes O, Aubry F, Pariente J., Lotterie J.A., Berry I., Fort J.C., Celsis P.
Présentation orale au congrès Human Brain Mapping, Chicago Juin 2007
- **Etude longitudinale de l'atrophie cérébrale en IRM**
Querbes O, Aubry F, Pariente J, Lotterie JA, Demonet JF, Duret V, Puel M, Berry I, Fort JC, Celsis P
Présentation orale à la journée de l'Ecole Doctorale GEET, Toulouse mars 2009
- **La mesure de l'épaisseur corticale en IRM dans la maladie d'Alzheimer: quel intérêt pour le diagnostic précoce et l'aide à l'évaluation de l'efficacité thérapeutique ?**
Querbes O, Aubry F, Pariente J, Lotterie JA, Demonet JF, Duret V, Puel M, Berry I, Fort JC, Celsis P
Présentation orale à la journée de l'IFR 96, Toulouse mai 2008

Communications affichées

- **Early diagnosis of Alzheimer's disease using cortical thickness: impact of cognitive reserve.**
Querbes O, Aubry F, Pariente J, Lotterie JA, Demonet JF, Duret V, Puel M, Berry I, Fort JC, Celsis P
Poster au congrès Human Brain Mapping, San Francisco Juin 2009
- **Contribution of cortical thickness measurement to the prediction of fast conversion from Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's Disease.**
Querbes O, Aubry F, Pariente J., Lotterie J.A., Berry I., Fort J.C., Celsis P.
Poster au congrès Human Brain Mapping, Melbourne Juin 2008

- **Cortical thickness measurement for assessing the progression of brain atrophy**
Querbes O, Aubry F, Pariente J, Lotterie J.A., Berry I., Fort J.C., Celsis P.
Poster au congrès Human Brain Mapping, Chicago Juin 2007

- **Cortical thickness measurement for assessing the progression of brain atrophy**
Querbes O, Aubry F, Pariente J, Lotterie J.A., Berry I., Fort J.C., Celsis P.
Poster au congrès de la société des Neurosciences, Montpellier mai 2007